

IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN
UND ANTIKÖRPERTITER
UNTER STANDARDISIERTEM INTRAVENÖSEN
ERSATZ VON IgG, IgA UND IgM
IM POSTOPERATIVEN VERLAUF
NACH COLON- UND REKTUMOPERATIONEN

Jürgen EISERMANN

Diss. München
1983



Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0046

Aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. L. Schweiberer

IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN UND ANTIKÖRPERTITER
UNTER STANDARDISIERTEM INTRAVENÖSEN ERSATZ VON
IgG, IgA UND IgM IM POSTOPERATIVEN VERLAUF
NACH COLON- UND REKTUMOPERATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Eisermann
aus
Berlin
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. L. Schweiberer
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. K.H. Duswald
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7. Juni 1983

Meinen Eltern und Casey
in Liebe und Dankbarkeit

1.	EINLEITUNG & PROBLEMSTELLUNG	1
1.1.	Häufigkeit von Infektionen nach Dick- darm- und Mastdarmoperationen	1
1.2.	Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe	2
1.2.1.	Präoperative Darmvorbereitung	3
1.2.2.	Antibiotikaprophylaxe	4
1.2.3.	Operationstechnik	6
1.3.	Humorale Abwehr gegen Infektionen	8
1.3.1.	Funktion der humoralen Abwehr	8
1.3.2.	Veränderung der humoralen Abwehr nach Operationen	14
1.3.3.	Immunglobulin-Ersatz	17
1.3.3.1.	i.m. applizierbare Präparate	17
1.3.3.2.	i.v. applizierbare Präparate	21
1.4.	Fragestellung der Arbeit	27
2.	MATERIAL & METHODIK	29
2.1.	Auswahl der Patienten nach Diagnose & Operation	29
2.2.	Präoperative Vorbereitung, Narkose	31
2.3.	Präparateauswahl und Therapieschema	32
2.4.	Klinische & laborchemische Untersuchungs- parameter	35
2.5.	Postoperative Therapie	39
2.6.	Statistische Auswertung	41
3.	ERGEBNISSE	42
3.1.	Basisparameter vor Applikation des Präparates	43
3.2.	Basisparameter nach Applikation des Präparates	45
3.2.1.	Klinische Parameter	45
3.2.2.	Laborparameter	45
3.2.3.	Therapie	48

3.3.	Immunglobulinkonzentrationen	51
3.3.1.	IgG	51
3.3.2.	IgM	53
3.3.3.	IgA	56
3.4.	Antikörpertiter	58
3.5.	Infektionen im postoperativen Verlauf	62
3.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
4.	DISKUSSION	66
4.1.	Ig-Konzentrationen nach IgG, IgA und IgM-Ersatz	66
4.2.	Einfluß von hochdosiertem IgG, IgA und IgM-Ersatz auf die spezifische Antikörperkonzentration nach Colon- und Rektumoperationen	69
4.3.	Infektionen im postoperativen Verlauf	70
5.	ZUSAMMENFASSUNG	72
6.	LITERATURVERZEICHNIS	74

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. Häufigkeit von Infektionen nach Dickdarm- und Mastdarmoperationen

Trotz großer Fortschritte in der Infektionsbekämpfung sind Operationen am Dickdarm noch immer mit hohen postoperativen Infektionsquoten belastet (Tab.1). Hauptverantwortlich dafür ist nach wie vor die Kontamination des Operationsgebietes mit einer Vielzahl aerober und anaerober Bakterien aus dem Dickdarm. 1 g Dickdarminhalt enthält normalerweise ca. 10^{13} Keime. Schon 10^5 Keime pro g Fettgewebe reichen aus, um eine eitrige Infektion des Subkutangewebes auszulösen (33).

Ignaz v. Semmelweis hat bereits 1846 den Mechanismus der bakteriellen Kontamination beschrieben (131). Die endogene Kontamination durch Bakterien aus dem Colon des Patienten muß auch weiterhin als entscheidender Faktor bei der Entstehung postoperativer Wundheilungsstörungen angesehen werden (32).

Davidson und Mitarbeiter ermittelten anhand einer Studie unter Anwendung der linearen Regressionsanalyse, daß gerade der Grad der Kontamination einer Operationswunde ein hochsignifikantes Kriterium ($p < 0,001$) für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion darstellt (35).

Aus diesem Grund wurde 1964 vom National Research Council (107) erstmals versucht, das Risiko einer postoperativen Wundinfektion nach dem Grad der durch den Operationstyp bedingten Kontamination abzuschätzen. Die selektiven Colon- und Rektumoperationen wurden in diesem Schema den sogenannten kontaminierten Operationen zugerechnet.

Die in Tab.1 angegebenen postoperativen Infektionsquoten nach Dickdarmoperationen liegen im Mittel zwischen 20 und 30%, also um ein Vielfaches höher, als die von Cruse (32) aus 31.000 sogenannten sterilen Operationen ermittelte Infektionsquote von 1,8%. Als Extremwerte erscheinen 0 bzw. 62%.

Eine Reihe prophylaktische Maßnahmen hat in jüngster Zeit durchaus zu einer Senkung der postoperativen Infektionshäufigkeit beigetragen. Auf diese soll im folgenden kurz eingegangen werden.

1.2. Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe

Ziel aller bisher gebräuchlichen Maßnahmen zu Infektionsprophylaxe bei Dickdarm-Operationen war es, den Grad der intraoperativen Kontamination als Hauptursache postoperativer Wundinfektionen so weit als möglich zu reduzieren.

Da in der Dickdarmchirurgie der Mechanismus der endogenen Kontamination für die Infektionsentstehung besondere Bedeutung hat, ist es die Aufgabe von prophylaktischen Maßnahmen, die Anzahl potentiell pathogener Keime in Colon und Rektum herabzusetzen und deren Ausbreitung auf primär

steriles Gewebe einzuschränken (26,110).

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die mechanische Reinigung des Dickdarms durch Einläufe oder neuerdings orthograde Spülung, die lokale oder systemische Antibiotikagabe sowie neuere Operationstechniken vorgeschlagen und in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien untersucht (Tabelle 1, siehe Seite 73).

1.2.1. Präoperative Darmvorbereitung

Zweck der präoperativen mechanischen Darmvorbereitung ist die Reinigung, und daraus resultierend, die Keimreduzierung des Darmlumens. In Abhängigkeit von bestehenden Kontraindikationen wie z.B. Lumenstenosierungen, Herz- oder Niereninsuffizienz, kommen heute bei elektiven Dickdarmeingriffen folgende Maßnahmen zur Anwendung: Schlackenarme Diät (Elementardiät); Laxantiengabe; Einläufe und orthograde Darmspülung. Wegen der zu erwartenden zahlenmäßigen Keimreduzierung der Dickdarmflora hat die als traditionelle oder klassische Methode bezeichnete Kombination von schlackenarmer Kost mit Laxantiengabe und wiederholten Einläufen einen unbestrittenen Stellenwert in der Dickdarmvorbereitung (26). In den in Tab.1 angegebenen Studien liegen die Infektionsquoten nach alleiniger Anwendung der klassischen Methode jedoch noch zwischen 15 (33) und 62% (139).

Seit ihrer Einführung durch Hewitt und Crapp (31,62) hat sich die Methode der orthograden Darmspülung mit isotoner Elektrolytlösung zur Dickdarmvorbereitung zunehmend durchgesetzt (142,154). Im Vergleich zur traditionellen

Methode bringt die orthograde Darmspülung den derzeit größten Reinigungseffekt (15,62,66,91,130), eine erheblich kürzere Vorbereitungszeit (15,91,130), die Vermeidung von längerdauernder Nahrungskarenz mit besserer Kalorienbilanz gegenüber der Elementardiät (130), verzögerte postoperative Darmentleerung und damit bessere Bedingungen für die Heilung der Colonanastomose (91) sowie geringeren Personalaufwand (91). Absolute Kontraindikationen sind lediglich funktionell bedeutsame Stenosierungen des Gastrointestinaltraktes, relative sind Herz- bzw. Niereninsuffizienz (66, 154).

Trotz der zu erzielenden zahlenmäßigen Keimreduzierung erbringt die Anwendung rein mechanischer Maßnahmen ohne Antibiotikazusatz nur eine unbefriedigende Konzentrationsabnahme intraluminärer Mikroorganismen (69,75,110).

Erst durch zusätzliche Anwendung von Antibiotika konnte die intraoperative Kontamination deutlich eingeschränkt und eine Senkung postoperativer Infektionsquoten erzielt werden.

1.2.2. Antibiotikaprophylaxe

Bei alleiniger Anwendung von oralen Antibiotika hat die Gabe von Neomycin oder Kanamycin ohne Zusatz von Substanzen, die auch gegen Anaerobier wirksam sind, nicht zu einer wesentlichen Verbesserung der Wundheilungsergebnisse geführt (33,47). Durch die Kombination von Metronidazol, Tetrazyklinen oder Erythromycin mit Neomycin oder Kanamycin wurden jedoch signifikante Rückgänge der postoperativen Infektionsquoten beobachtet (26,29,57,111,166,168,171). In den in Tab.1 angeführten Arbeiten liegt die Infektionshäufigkeit nach Anwendung von oralen, auch gegen Anaerobier wirksamen

Antibiotika zwischen 0 und 36% (76,111).

Diese Ergebnisse belegen, daß die Kombination von mechanischer Darmreinigung mit peroraler Antibiotikaprophylaxe einen verbesserten Schutz gegen Wundheilungsstörungen bietet.

Der Nutzen einer systemischen Antibiotika-Prophylaxe in der Dickdarm-Chirurgie wird darin gesehen, daß die zum Zeitpunkt der Operation erfolgende unvermeidliche Kontamination sterilen Gewebes durch Stärkung der lokalen Geweberesistenz nicht direkt zu dessen Infektion führt (33). Dazu ist definitionsgemäß erforderlich, daß die erste Applikation des Antibiotikums bereits vor dem Zeitpunkt der Kontamination erfolgt ist (25). Weiterhin wurde nachgewiesen, daß bereits zum Zeitpunkt der Schnittführung ausreichend hohe Konzentrationen des Präparates im Blut und auch im Gewebe entlang des Schnittes vorhanden sein müssen, um eine Infektion zu verhindern (2,24).

Der optimale Applikationszeitpunkt wurde anhand einiger experimenteller Studien ermittelt, er liegt ca. 2-3 Stunden vor Beginn der Operation. Bereits 3-4 Stunden nach Beginn des Eingriffes ist eine systemische Antibiotikaprophylaxe erfolglos (24,99). Während von einigen Autoren der Applikationszeitraum noch auf den 3. bzw. 4. postoperativen Tag ausgedehnt wurde (29,72), konnte anhand einer neueren randomisierten Studie mit Metronidazol nachgewiesen werden, daß nicht die Dauer, sondern die Höhe der Gesamtdosis für einen erfolgreichen Infektionsschutz verantwortlich ist (63).

Die Wahl des Antibiotikums sollte sich nach dem im Colon und Rektum angesiedelten pathogenen Erregerspektrum richten

und eine lokale Gewebekonzentration von mindestens der 4-fachen minimalen Hemmkonzentration gegen diese Erreger erreichen (75).

Aus der Vielzahl von Arbeiten über systemische Antibiotikaphrophylaxe sind in Tab.1 nur einige aufgeführt, die aufgrund ihrer Ausgangskriterien und Durchführung eine verlässliche Aussage über den Wert einer prophylaktischen Antibiotikagabe machen können.

Bei alleiniger Durchführung der systemischen Applikation lagen die Infektionsquoten zwischen 7 und 33% (46,65, 67,74,76,116,144). Durch Kombination von oraler mit systemischer perioperativer Antibiotikagabe konnte die Infektionsquote nach Dickdarmeingriffen auf rund 6% gesenkt werden (29,33,72).

Die Gefahr der langdauernden prophylaktischen Antibiotikagabe liegt in einer verstärkten Entwicklung resistenter Keime und der Induktion von Pilzinfektionen. Durch richtige Präparatewahl, ausreichend hohe Dosierung und Kurzzeitanwendung kann dies jedoch verhindert werden (1,54).

Somit besteht derzeit in einer kombinierten oralen und hochdosierten systemischen Antibiotikaphrophylaxe, verbunden mit der orthograden Darmspülung der beste Schutz gegen Infektionen nach Dickdarmeingriffen.

1.2.3. Operationstechnik

Durch eine Reihe von operationstechnischen Maßnahmen kann das postoperative Infektionsrisiko entscheidend beeinflußt werden. Allein atraumatisches und gewebe-

schonendes Operieren sowie die Verwendung von resorbierbaren Nahtmaterialien ist bereits von erheblicher Bedeutung (112). Orth fand 1972, daß nach kurzzeitiger Manipulation des Darmes bei bis zu 50% der untersuchten Fälle bereits Bakterien in den Venen des Mesokolon bzw. großen Kreislaufs nachweisbar waren, die eindeutig der Dickdarmflora zugeordnet werden konnten. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, die Ligatur der abführenden Lymph- und Blutwege so früh wie möglich durchzuführen und jede unnötige Traumatisierung des Darmgewebes zu vermeiden (54,112).

Durch die Verwendung der von Petz und De-Martell entwickelten Apparate wird das Darmlumen vor dessen Eröffnung verschlossen und damit der Austritt von Darminhalt weitgehend verhindert. Zusätzlich zu dieser geschlossenen Anastomosentechnik empfiehlt Hughes noch die Isolierung der Anastomosenstelle durch Bauchtücher von der Bauchwand sowie ein sofortiges Abwerfen schmutziger Instrumente (68).

Sowohl experimentelle als auch klinische Arbeiten legen nahe, die Anastomose mit invertierenden Nähten und unter spannungsfreier Adaptation der Ränder anzulegen (58,71,93). Für den Fall einer fehlenden Stuhlverunreinigung empfehlen einige Autoren zur Vermeidung von Sekundärheilungen der präsakralen Wundhöhle den primären Wundverschluß unter Einlage eines geschlossenen Saugdrainagesystems, bei kontaminierten Wunden schlagen sie den primär verzögerten Wundverschluß vor (21,65,171).

Nicht eindeutig geklärt ist bisher der Nutzen von Hautabdeckfolien in der Dickdarm-Chirurgie. Von statistisch gesicherter Bedeutung ist jedoch die Operationsdauer.

Bei einer Ausdehnung von über einer Stunde steigt das Infektionsrisiko um etwa 7% (35).

1.3. Humorale Abwehr gegen Infektionen

1.3.1. Funktion der humoralen Abwehr

Die körpereigene Abwehr gegen bakterielle Infektionen besteht aus zellulären und humoralen Mechanismen, die vielfältig ineinandergreifen und nur aus systematischen Erwägungen getrennt angesprochen werden sollen.

Die spezifische zelluläre Abwehr verfügt über die T- und B-Lymphozyten, die für Zytotoxizität (T-Zellen) und Immunglobulinsynthese (B-Zellen) verantwortlich sind. Die polymorphkernigen Granulozyten sowie das mononukleär phagozytierende System (50) repräsentieren die unspezifische zelluläre Abwehr und übernehmen die Aufnahme und intrazelluläre Vernichtung von Bakterien. Diese wohl wichtigste Abwehrfunktion gegen bakterielle Antigene (77,97,158) kann jedoch nur in Verbindung mit einem intakten humoralen Abwehrsystem voll zur Wirkung kommen.

Die wesentlichen Komponenten der humoralen Abwehr, die spezifisch wirksamen Immunglobuline und das unspezifische Komplementsystem, werden im folgenden kurz beschrieben.

Immunglobuline

Im Serum gesunder Individuen lassen sich normalerweise 5 Hauptklassen von Antikörpermolekülen unterscheiden, von denen IgG, IgA und IgM in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Die Immunglobuline IgD und IgE spielen nach heutiger Kenntnis für die antibakterielle Abwehr noch keine Rolle (80) und sollen deshalb nicht näher angesprochen werden.

Tab.2: Biochemische und biologische Eigenschaften der für die Infektabwehr wichtigen Immunglobuline IgG, IgA und IgM, sowie ihrer Subklassen

AK-Klasse	IgG				IgA		IgM
Subklasse	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4	IgA 1	IgA2	
Serumkonz. (mg%)	800	400	100	40	200	20	150
Mol.Gew. ($\times 10^3$)	150	150	150	150	160-500		900
Sedimentations- konstante (S)	7	7	7	7	7,11,15		19
Halbwertszeit (Tage)	23	23	16	23	6	6	5
Komplement- aktivierung (C1)	++	+	++	-	-	-	+
Bindung an							
Makrophagen	++	+	++	+	-	-	-
Granulozyten	+ +				-		-

IgG stellt mit einer mittleren Serumkonzentration von 1200 mg%, entsprechend ca. 75% der Serumimmunglobuline, den Hauptanteil und kann auch hinsichtlich seiner Molekularstruktur als Grundmodell für IgA und IgM angesehen werden. Es läßt sich in die vier Subklassen IgG 1-4 differenzieren, die sich strukturell nur sehr gering in der Aminosäuren-Sequenz der H-Ketten unterscheiden (102).

Von funktioneller Bedeutung ist die Unterteilung des IgG-Moleküls in die spezifische Antigenbindungsstelle und den unspezifischen Effektorfunktionsbereich (146). Während die spezifische Bindung einer nahezu unbegrenzten Anzahl verschiedener Antigene am sogenannten variablen Teil innerhalb des Fab- (fragment-antigen-binding)-Fragments abläuft und auch als Primärfunktion der Immunglobuline bezeichnet wird, ist für die als unspezifische Sekundärfunktion eingestufte Aktivierung des Komplementsystems und die Einleitung verschiedener zellulärer Immunmechanismen wie Phagozytose, Zytophilie und Bakteriolyse der konstante oder auch Fc- (fragment crystallisable) Anteil des Moleküls verantwortlich (121,146). Die Komplementaktivierung und Bindung des Antigen-Antikörperkomplexes an Makrophagen erfolgt hauptsächlich durch IgG 1 und IgG 3, die beiden anderen Subklassen haben eine erheblich schwächere Wirkung (102).

Das IgA ist dem IgG strukturell vergleichbar und wird vornehmlich in Sekreten von Schleimhäuten nachgewiesen. Seine therapeutische Bedeutung ist jedoch bisher noch nicht exakt definiert.

Mit einem Molekulargewicht von 900.000 ist IgM, ein Pentamer von IgG, das größte Antikörpermolekül und wegen

seiner Größe vorwiegend intravasal lokalisiert. Sein Anteil an der Gesamt-Immunglobulinmenge liegt mit einer durchschnittlichen Serumkonzentration von ca. 150 mg% nur bei ca. 10% (146). Die Bedeutung von IgM wird in seiner Fähigkeit gesehen, ebenso wie IgG nach Antigenkontakt über den klassischen Weg Komplement zu aktivieren. Frühe in-vitro Studien haben von einer im Vergleich zu IgG stärkeren Wirkung von IgM bei der Opsonierung von *Salmonella typhimurium* und *Salmonella typhosa* berichtet (98,126). Die wesentlich größere Bedeutung von IgG für die Opsonierung und Phagozytose z.B. von *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* konnte aber inzwischen bewiesen werden (141).

Komplementsystem

Das Komplementsystem des Menschen besteht aus 9 Komponenten die als Proenzyme zunächst inaktiv im Serum vorliegen. Durch das Zustandekommen eines Antigen-Antikörper-Komplexes über die Fab-Fragmente des IgG und IgM kann sich die erste Komplementkomponente, das C1, an den Fc-Teil des Ig-Moleküls binden. Diese Bindung führt zu einer Umwandlung und Aktivierung von C1, wodurch die Komplementaktivierung auf dem klassischen Weg bis hin zu C9 ausgelöst wird. Das Komplementsystem kann aber auch ohne den Fc-Anteil über den sogenannten "alternativen" Weg aktiviert werden. Dabei wirkt $F(ab')_2$ zusammen mit Faktor B (C3 Proaktivator) und Faktor D (C3 Proaktivator-Konvertase) als aktivierende Substanz.

Einige der bei Ablauf der Komplementreaktion entstehenden Spaltprodukte führen zu allgemeinen Entzündungsreaktionen und zur Anlockung von Phagozyten. Als Chemotaxine spielen hierbei die Komplementfaktoren C3a und C5a (167) und

andere unspezifische humorale Faktoren wie der aktivierte Hagemann Faktor F XIIa und der Arachidonsäuremetabolit Leukotrien B₄ eine entscheidende Rolle (49).

Der zu phagozytierende Antigen-Antikörper-Komplex kann sich nur durch Vermittlung von C3b, das über den klassischen Weg der Komplementaktivierung reichlich gebildet wird, an Makrophagen und polymorphkernige Granulozyten anheften. Dieser als Immunadhärenz definierte Vorgang wird durch C3b Rezeptoren an der Oberfläche der Phagozyten ermöglicht (89).

Zur Phagozytose und damit zur intrazellulären Abtötung von Bakterien kommt es jedoch nur, wenn das Bakterium an seiner Oberfläche gleichmäßig mit IgG besetzt ist und die IgG-Fc-Rezeptoren an der Oberfläche der Freßzellen mit den freien Fc-Teilen des Antigen-Antikörperkomplexes reagieren können (19,59).

Die Fähigkeit der Opsonierung, d.h. Vorbereitung eines Antigens für die Aufnahme in die Freßzelle, bleibt allerdings dem IgG vorbehalten. Für IgM-Fc sind Rezeptoren auf Phagozyten bisher nicht nachgewiesen, eine Ingestion des IgM-Antigenkomplexes kann somit nicht erfolgen. Menzel konnte jedoch nachweisen, daß IgM in Verbindung mit Komplement in vitro ebenfalls eine gute antibakterielle Wirkung hat (96). Diese membrangebundene Bakterizidie erklärt sich aus der Abgabe von bakteriziden Substanzen wie z.B. Elastase oder Myeloperoxydase aus den Granula der Zellen als Folge der Adhäsion an die Membran des polymorphkernigen Granulozyten (61). Auch durch die terminalen Komplementfaktoren C6-C9 alleine kann Bakteriolysis erreicht werden (70). Hierdurch können jedoch

Endotoxine gramnegativer Erreger auch in die Zirkulation gelangen und zu Sepsis mit Organversagen führen. Außerdem ist die Wertigkeit dieses Mechanismus für die antibakterielle Abwehr noch umstritten (95).

Aus den vorausgehend geschilderten Mechanismen ist zu folgern, daß eine spezifische Opsonierung mit intrazellulärer Aufnahme und Abtötung von Bakterien nur durch komplette, in ihrer Molekularstruktur unveränderte Antikörper erreicht werden kann.

Das Fc-Fragment des IgG spielt weiterhin eine wichtige Rolle in der Steuerung der Antikörpersynthese und somit in der Interaktion der Immunglobuline mit den spezifischen zellulären Faktoren der Immunabwehr, den B- und T-Lymphozyten. Durch die Fc-Teile des Antigen-IgG-Komplexes konnte in-vivo und in-vitro die spezifische Immunantwort der B-Zelle gegen ein bestimmtes Antigen supprimiert werden (83). Moretta et al. sahen in unterschiedlichen T-Zell-Subpopulationen den verantwortlichen Mechanismus für die Selbstregulation der körpereigenen Antikörpersynthese (103). Über die Stimulation von mit IgM-Rezeptoren besetzten T-Lymphozyten durch IgM-Antikörper aus der primären Immunantwort soll die B-Zell-Funktion verstärkt werden. Mit IgG-Rezeptoren besetzte T-Lymphozyten sollen die Antikörperbildung in B-Lymphozyten unterdrücken. Eine unumstrittene Erklärung der Abläufe bei der Regulierung der Antikörpersynthese ist jedoch bisher nicht gefunden worden.

Durch eine große Anzahl von Untersuchungen ist nachgewiesen worden, daß das gesamte Abwehrsystem durch chirurgische Eingriffe geschwächt werden kann. In welcher Weise und

bis zu welchem Ausmaß dies geschieht, wird im folgenden beschrieben.

1.3.2. Veränderungen der humoralen Abwehr nach Operationen

Neben Faktoren wie Alter, Ernährungszustand, Immobilisation und Flüssigkeitsverlust haben auch Art und Dauer von Operationen und Narkosen durch eine Schwächung der körpereigenen Abwehrmechanismen einen bedeutenden Einfluß auf die Entstehung von postoperativen Wundheilungsstörungen. Betroffen sind jeweils die unspezifischen und spezifischen Immunmechanismen sowohl der zellulären (3,4,53,95) als auch der humoralen Abwehr (6,41,52,53, 60,114).

Für die zelluläre Abwehr konnte mehrfach eine Funktionseinschränkung der polymorphkernigen Leukozyten und der mononukleären Phagozyten im Sinne einer Reduzierung von Chemotaxis und Phagozytoseleistung durch i.v.- und Inhalationsnarkotika nachgewiesen werden (22,34,39, 104,149).

Mit Hilfe der Messung von Leukozytentransformationen nach Mitogenexposition konnte Jubert 1973 eine über 7 Tage anhaltende Depression der Lymphozytenfunktion nach Halothan-, Äther-, Lachgas- und Cyclopropan-Narkosen bei karzinomresezierten Patienten nachweisen (73). Zusätzlich ergab sich hierbei auch eine Abhängigkeit der Blastentransformation von der Höhe des Blutverlustes. Als Ursache dafür wird eine Modifizierung der Zelloberflächeneigenschaften vermutet, wobei es hier offen bleibt,

ob Anästhesie oder operatives Trauma ursächlich beteiligt sind (78). Auch eine Beeinträchtigung der postoperativen in-vitro-Antwort auf Tumor- und Bakterienantigene konnte nachgewiesen werden (18,27,40,82,164).

Für das humorale Immunsystem ist nach Herzoperationen und anderen größeren Eingriffen von einer durchschnittlich 20-30%-igen Verminderung der Immunglobulinkonzentrationen berichtet worden (7,60,114).

Weitere Autoren haben diese Beobachtungen bestätigt, aber zum Teil unterschiedlich interpretiert. Park (113) machte die Einflüsse der Narkotika auf oxydative Vorgänge im Stoffwechsel der B-Lymphozyten für den postoperativen Immunglobulinabfall verantwortlich. Saba konnte einen 30%-igen Abfall der Phagozytoseleistung 30 min. nach Probelaaparotomien an Ratten feststellen und legt diesem Phänomen eine Schwächung der Opsonierungsfähigkeit des Blutes zugrunde (124). Gierhake wies nach, daß postoperative Konzentrationsabfälle von Immunglobulinen und Komplement mit Dauer der Narkose und Länge der prä- und postoperativen Nahrungskarenz zunehmen (52). Weiterhin konnte er bei Patienten mit Infektionen nach Colon- und Rektumeingriffen bereits praeoperativ erniedrigte Werte für IgM und einen überdurchschnittlichen Konzentrationsabfall von IgM am Operationstag feststellen. Als Ursache hierfür macht er den perioperativen Katabolismus mit verstärktem Abbau und verminderter Neubildung von Immunglobulinen verantwortlich und weist auf die Notwendigkeit einer hochkalorischen postoperativen Ernährung hin (53). Trotz parenteraler Ernährung mit 2000 Kcal ab dem 1. postoperativen Tag gelang es ihm erst am 7. postoperativen Tag, die Verluste von IgG wieder

auszugleichen. Dittrich (38) berichtete 1975 über einen postoperativen Abfall von IgG, IgM und IgA von bis zu 50% unter den Ausgangswert nach vaginalen und abdominalen Hysterktomien und vermutete einen erhöhten Verbrauch durch antigenwirksame Zelltrümmer und Nahtmaterial als Ursache. Unsere Arbeitsgruppe (41) berichtete 1976 von signifikant stärkeren postoperativen Immunglobulinabfällen bei septischen Heilungsverläufen. Während bei Patienten ohne septische Komplikationen die Verluste von IgG am 10. postoperativen Tag wieder ausgeglichen und die Werte für IgA und IgM sogar deutlich höher waren, lagen die IgG-, IgA- und IgM-Konzentrationen bei Patienten mit septischen Verläufen zu diesem Zeitpunkt noch deutlich darunter. Als Ursache hierfür wurde eine signifikant verringerte Halbwertszeit für Immunglobuline bei septischen Krankheitsverläufen nachgewiesen und daraus auf einen erheblich gesteigerten Katabolismus der i.v. zugeführten Antikörper geschlossen (123).

Tatsache ist also, daß eine Funktionseinschränkung nahezu aller Abwehrmechanismen gegen bakterielle Infektionen infolge von Operation und Narkose nachgewiesen wurde. Es liegt demnach nahe, durch therapeutische Beeinflussung dieser Funktionen eine Verbesserung der Infektionsquoten nach Operationen zu erzielen. Auf der zellulären Seite ist dies bisher nicht möglich. Weder B- noch T-Lymphozytenfunktion kann durch medikamentöse Maßnahmen beeinflußt werden; eine Substitution mit Granulozyten kommt nur in extremen Ausnahmesituationen in Betracht (20). Seit einiger Zeit wird dagegen versucht, durch Ersatz humoraler Faktoren einen Ausgleich für die nach Operationen verminderte Opsonierungsfähigkeit bakterieller Antigene zu erreichen. Hierbei ist der therapeutische Einsatz von Antikörpern am längsten bekannt.

1.3.3. Immunglobulinersatz

1.3.3.1. i.m. applizierbare Präparate

Zum erstenmal konnten Anfang der 50'er Jahre menschliche Immunglobuline durch die von Cohn (28) angegebene Fraktionierungsmethode aus Plasma isoliert und damit therapeutisch angewendet werden.

Die heute noch nach diesem und ähnlichen Herstellungsverfahren aus dem gepoolten Blut von mindestens eintausend Spendern gewonnenen Präparate enthalten zu nahezu 100% IgG in ungespaltener Form (7S IgG) und werden in 16%-iger Lösung angeboten (169). Sie verfügen über ein breites Spektrum an Antikörpern, das dem epidemiologischen Spektrum des Spenderpools entspricht. Nach WHO-Nomenklatur (170) werden sie auch als "normal human immunoglobulin" bezeichnet.

Zur Therapie von IgA- und IgM-Mangelzuständen werden 10%-ige Konzentrate angeboten, die neben 80% IgG einen 20%-igen IgA- bzw. IgM-Anteil enthalten (115).

Weiterhin stehen sogenannte Hyperimmunglobuline zur Verfügung, die selektiv aus dem Plasma von Spendern mit besonders hohen spezifischen Antikörpertitern gewonnen werden und nach WHO-Nomenklatur als "human immunoglobulin anti-x" bezeichnet werden. Das "x" steht hierbei für die Spezifität des entsprechenden, gegen ein bestimmtes Virus-, Bakterien- oder Toxin-Antigen gerichteten Antikörpers. Nach Seifert (137) sind heute folgende, intramuskulär applizierbare Immunglobulinpräparate verfügbar (Tab.3,4).

Tab.3: Übersicht über die im Handel befindlich i.m.
applizierbaren Standard-Pool-Präparate

Handelsname	Hersteller	Applika- tionsart	Anteil von 7S- Bruchstücken oder- Polymeren
Beriglobin	Behringwerke	i.m.	90% 7S
Cutterglobin	Tropon(Cutter)	i.m.	90% 7S
Gamma globulin Asid	Asid	i.m.	90% 7S
Gamma-A-Konzentrat	Behringwerke	i.m.	-
Gamma-M-Konzentrat	Behringwerke	i.m.	-
Hemogamma	Immuno	i.m.	90% 7S
Human-Gamma-Globulin	Kabi	i.m.	90% 7S

Tab.4: Hyperimmunglobuline. Aufstellung der in Handel befindlichen Präparate.

Handelsname	Hersteller	Applikations- art	Indikation
Anti-Rh Biotest	Biotest	i.v./i.m.	Rhesusprophylaxe
Aunativ	Kabi	i.m.	Hepatitis
Gamma protect Hepatitis	Biotest	i.m.	Hepatitis
FSM-I-munglobulin	Immuno	i.m.	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Hyperab	Tropon	i.m.	Tollwut
Hyper-Tet	Tropon	i.m.	Tetanus
Hyp. Rho-D	Tropon	i.m.	Rhesusprophylaxe
Masern Immunglobulin	Immuno	i.m.	Masern
Mumps Immunglobulin	Immuno	i.m.	Mumps
Mumps Immunglobulin	Behringwerke	i.m.	Mumps
Partoglobulin	Immuno	i.m.	Rhesusprophylaxe
Pertussis-Hyperimmunglobulin	Asid	i.m.	Pertussis
Pertussis Immunglobulin	Immuno	i.m.	Pertussis
Rhesogam	Behringwerke	i.m.	Rhesusprophylaxe
Rhesonativ	Kabi	i.m.	Rhesusprophylaxe
Rhesoneutral	Asid	i.m.	Rhesusprophylaxe
RhoGAM	Cilag	i.m.	Rhesusprophylaxe
Röteln-Immunglobulin	Behringwerke	i.m.	Röteln
Rubellabulin	Immuno	i.m.	Röteln
Tetagam	Behringwerke	i.m.	Tetanus
Tetanobulin	Immuno	i.m.	Tetanus
Tetanus-Hyperimmun-Globulin	Asid	i.m.	Tetanus
Tollwut-Immunglobulin	Behringwerke	i.m.	Tollwut
Vaccinabulin	Immuno	i.m.	Vaccinia
Vaccinia-Immunglobulin	Behringwerke	i.m.	Vaccinia

Der therapeutische Einsatz solcher nur i.m. applizierbaren Gammaglobulinpräparate geht bereits auf Emil von Behring zurück (17). Ihm gelang 1890 durch Anwendung allerdings noch xenogener Eiweißkörper in Form eines Anti-Diphtherie-Serums vom Schaf die Heilung an Diphtherie erkrankter Patienten. Bedingt durch das Auftreten starker Sensibilisierungsreaktionen bei wiederholter Applikation blieb diese Entdeckung jedoch lange ohne größere klinische Bedeutung.

Erst Mitte der 40-iger Jahre konnte durch die oben genannte Cohn'sche Fraktionierung erstmals humanes Standard-Gammaglobulin zur Prophylaxe von Viruserkrankung (156) und wenige Jahre später zur Substitutionstherapie bei Kindern mit kongenitalem Antikörpermangelsyndrom (23,147) eingesetzt werden. Damit wurde die Anwendung von Immunglobulinpräparaten erheblich erweitert.

Sie spielen seither eine entscheidende Rolle in der Normalisierung des IgG-Antikörperspiegels bei agammaglobulinämischen Patienten (13,148,160,161).

In Anlehnung an die Erfolge bei der Prophylaxe von viralen und bakteriellen Infektionen beim primären Antikörpermangelsyndrom wurde die i.m. Applikation von Standard-Gammaglobulinen auch generell zur Bekämpfung von schweren bakteriellen Allgemeininfektionen bei Patienten mit primär normalen Gammaglobulin-Serumspiegeln angewendet, ohne daß jedoch ähnliche Erfolge damit erzielt werden konnten (9). Barandun hat als erster erkannt, daß zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bei primär nicht immundefizienten Patienten bedeutend höhere Mengen an Antikörpern erforder-

lich sind, als durch i.m. Applikation zu erzielen sind (11).

Vereinzelte Versuche, durch intravenöse Injektion zu hohen Antikörperkonzentrationen zu gelange, scheiterten an zum Teil lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen (10,87).

Diese Reaktionen sind auf zum Teil hohe Konzentrationen an aggregiertem IgG in dem 16%-igen Standard-IgG-Präparat zurückzuführen, wodurch bei intravenöser Applikation auch ohne eine Antigen-Antikörperreaktion Komplement aktiviert wird (12).

Weitere Gründe, die eine vermehrte i.m. Zufuhr von Standard-Gammaglobulin verbieten, liegen in der verzögerten und unvollständigen Resorption und der schmerzhaften Injektion (12).

Von Martin Du-Pan und Smith (92,145) durchgeführte Versuche ergaben, daß bei i.m. Injektion von 16%-igen Standard-Gammaglobulin-Präparaten der erst nach 4 Tagen erreichbare maximale Serumspiegel 70% unter dem einer gleichgroßen i.v.-applizierten Dosis liegt.

Aufgrund dieser Beobachtungen bleibt heute die Indikation für Standard-Gammaglobulin ohne spezifischen Antikörpertiter lediglich auf die Prophylaxe der Virushepatitis vom Typ A beschränkt (30,132,156).

Dagegen erlangt die prophylaktische und therapeutische Applikation von hochverdünnten (bis zu 1/1000) Hyperimmunglobulinen heute durch Erweiterung des angebotenen

Spektrums gegen eine große Anzahl von Viren und Toxinen zunehmende Bedeutung (64,137).

1.3.3.2. i.v. applizierbare Präparate

Aus den oben aufgeführten Gründen war es erforderlich Immunglobulin -Präparate zu entwickeln, die auch i.v. verträglich sind. Dazu mußte vor allem die spontan komplementaktivierende Eigenschaft des Standard-Gammaglobulins beseitigt werden.

Als erstes wurde versucht, den Fc-Anteil des IgG-Moleküls, der als Träger dieser Eigenschaft vermutet wurde (10), vollständig abzuspalten. Dies gelang durch Behandlung mit Pepsin (134), wobei man $F(ab')_2$ - und pFc-Fragmente erhält, sowie durch Spaltung mit Plasmin (140). Hierbei entstehen aus den IgG-Subklassen 1 und 3 $F(ab)$ und Fc-Fragmente, die jedoch antibakteriell unwirksam sind. Die biologisch wesentlich schwächer wirksamen Subklassen IgG 2 und 4 sind plasminresistent und machen den Anteil von 30-40% nativem IgG in diesen Präparaten aus (102,146).

Griffin et al. konnten nachweisen, daß durch die Abspaltung des Fc-Anteiles jedoch auch die Funktion der spezifischen Komplementaktivierung verlorenggeht (59). Eine Reihe von experimentellen Studien stellen den therapeutischen Effekt der gespaltenen i.v. IgG-Präparate in Frage (45, 162).

Mithilfe anderer Behandlungsverfahren gelang es schließlich, i.v. verträgliches monovalentes ungespaltenes 7S-IgG

Trotz unterschiedlicher Herstellungsverfahren und demzufolge auch unterschiedlicher Wirksamkeit ist allen Präparaten der beinahe 100%-ige Gehalt an IgG, sei es in Form von 7S Polymeren, Monomeren oder Molekülbruchstücken, gemeinsam. IgA ist nur in sehr geringer Menge, IgM überhaupt nicht nachweisbar.

Die derzeit einzige Möglichkeit einer i.v.-Applikation von IgM und IgA besteht in der Verwendung von 5%-igen Serum-Eiweiß-Konserven. Sie enthalten neben einem weiten Spektrum an Plasmaproteinen die Immunglobuline IgG, IgA und IgM in einer dem Normalserum ähnlichen Konzentration (16). Ebenso wie die i.v. IgG-Präparate werden sie zur Verbreiterung des Antikörperspektrums aus dem Serum eines Pools von mindestens 1000 Hb_S-Antigen-negativen Spendern hergestellt. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Lagerungsstabilität werden dem Serum lösungslabile Plasmaproteine wie Lipoproteinen und aktive Komplement- und Gerinnungsfaktoren durch Adsorption entzogen (135). Die im Handel befindlichen Präparate sind frei von Isoagglutininen und damit blutgruppenunabhängig anzuwenden. Tabelle 6 enthält Angaben über die Zusammensetzung der beiden handelsüblichen Präparate.

Tab.6: Eiweiß-Zusammensetzung der Serum-Eiweiß-Konserven Biseko^R und Seretin^R
(nach Herstellerangaben) gegenüber dem Normalserum (mg%)

Präparat	Eiweiß-Konzentration (%)	Albumin	IgG	IgA	IgM	Transferrin	α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	Haptoglobin
Normalserum nach Becker (16)	7,5	4.400	1250	210	142	295	290	265	200
Biseko ^R (Biotest)	5	3.060	820	185	75	195	161	141	113
Seretin ^R (Behring-Werke)	5	3.250	890	167	62	241	12	128	133

Der Einsatz von i.v. verträglichen Gammaglobulinen erstreckt sich heute auf eine Vielzahl von Indikationen, von denen jedoch die überwiegende Mehrzahl nur auf einzelne Fallberichte gestützt ist (125).

Unbestritten ist der Einsatz von i.v. Gammaglobulinen mit möglichst langer Halbwertszeit in der Infektionsprophylaxe und -therapie der hereditären Agammaglobulinämien (10,12,132,161) und der iatrogenen und tumorinduzierten Immunsuppression (79,100,120). Bei der Behandlung der Sepsis (90), bakterieller Infektionen des oberen Respirationstraktes (37) und von Meningitiden (109) wurde ebenfalls über Therapieerfolge berichtet. Eine weitere Indikation wird heute in der Therapie des Herpes simplex und der Zoster-Infektion gesehen (100,101).

In unserer Arbeitsgruppe konnte 1980 erstmals in einer randomisierten klinischen Studie die antibakterielle Wirkung von 7S-Gammaglobulin bei Patienten mit hohem postoperativem Infektionsrisiko nachgewiesen werden (42). Nach postoperativer prophylaktischer Verabreichung von 2 x 10g Gammaglobulin konnte die Häufigkeit lokaler Infektionen im Anschluß an Operationen mit mittlerer Keimexposition und die Rate septischer Komplikationen bei langwierigen lokalen Infektionen signifikant gesenkt werden. Weitere klinische Studien sind nun erforderlich, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen und Fragen zum Zeitpunkt der Anwendung und zur Höhe der Dosierung des Präparates genauer klären zu können.

Die Frage der antibakteriellen Wirksamkeit der verschiedenen auf dem Markt befindlichen i.v.-Präparationen scheint zumindest zugunsten des intakten 7S-IgG entschieden zu

sein. Tympner et al. konnten bei 7S-IgG eine Steigerung, bei $F(ab')_2$ -Fragmenten (5S-IgG) jedoch keinen Effekt auf die Phagozytoseleistung von Neutrophilen beobachten (162). Eibl und Friers untersuchten die Opsonierungsfähigkeit von IgG und stellten fest, daß $F(ab')_2$ sogar zu einer kompetitiven Hemmung der Bakterizidie führt, während Fc-haltiges IgG echte Opsonierungseffekte zeigte (45). Dieses Ergebnis ist durch die bereits oben erwähnten Untersuchungen von Griffin et al. (59) gut erklärt.

Die Verträglichkeit der i.v. Präparate ist heute im allgemeinen gut. Mit einer Häufigkeit von 0,01% liegen die Unverträglichkeitsreaktionen des mit Beta-Propiolacton behandelten Präparates etwa bei der von Albumin-Lösungen (122,124). Fieberreaktionen, wie sie lediglich nach PEG/HES-behandeltem GG häufiger beobachtet wurden (133), sind jedoch selbst nach hochdosierter Therapie mit anderen Präparaten nicht vermehrt aufgetreten (42,79).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Stellenwert der i.v. Gammaglobuline sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie viraler und vor allem bakterieller Infektionen an Bedeutung zunimmt.

Über die Anwendung von Serum-Eiweiß-Konserven zur Gamma-globulin-Substitution finden sich in der sehr umfangreichen Literatur über Immunglobulin-Therapie nur wenige Hinweise. Gierhake et al. berichteten 1977 über die Verwendung der Serum-Eiweiß-Konserve Biseko^R der Fa. Biotest in Zusammenhang mit hochkalorischer parenteraler Ernährung zur Beseitigung der immunsuppressiven Wirkung von Operationen (55). Hierbei wurde erstmals auch ein erfolgreicher postoperativer Ausgleich des intraoperativen IgA- und IgM-Verlustes beobachtet.

Aufgrund von Beobachtungen über den Abfall der IgM-Serumkonzentration nach langdauernden Operationen und bei schweren Allgemeininfektionen wird ebenfalls die Anwendung einer 5%-igen Serum-Eiweiß-Konserven diskutiert (42). Sie stellt derzeit die einzige Form eines i.v. applizierbaren, gepoolten IgM-Präparates dar und bietet sich vor allem bei zusätzlichem Volumen- oder Albumindefizit als Mittel der Wahl an. Eine endgültige Bestätigung der Verbesserung der antibakteriellen Wirkung am Patienten durch Substitution von IgM steht jedoch noch aus.

1.4. Fragestellung der Arbeit

Durch eine Reihe von Studien (7,38,42,60,114) konnte ein durchschnittlich 30%-iger intraoperativer Abfall der Immunglobuline IgG, IgA und IgM nachgewiesen werden.

Mit der hochdosierten unmittelbar postoperativen Substitution eines gepoolten 5%-igen 7S-IgG-Konzentrates gelang es unserer Arbeitsgruppe, einen raschen Ausgleich des IgG-Verlustes nach allgemein chirurgischen Eingriffen zu erzielen (42, 43, 44).

Ein hochdosierter Ersatz von IgG ist auch mit Hilfe der Serum-Eiweiß-Konserve möglich. Durch 1000 ml eines Präparates dieser Art kann jedoch zusammen mit 8,2 g IgG auch 750 mg IgM sowie 1,85 g IgA in nativer Form zugeführt werden.

Über die Auswirkungen einer hochdosierten postoperativen Substitution von IgG, IgA und IgM auf die Serumspiegel dieser drei Antikörperklassen, die körpereigene Synthese spezifischer antibakterieller Antikörper und den postoperativen Heilungsverlauf nach Dickdarmoperationen liegen bisher keine Angaben vor.

Mit der vorliegenden Studie sollten nun an einem einheitlichen Patientengut folgende Fragen geprüft werden:

1. Kann durch hochdosierten postoperativen Einsatz einer Serum-Eiweiß-Konserve ein rascher Ausgleich des nach Dickdarmoperationen zu erwartenden IgG-, IgA- und IgM-erzielt werden?

2. Führt die hochdosierte Gabe von IgG, IgA und IgM zu einer Hemmung der spezifischen körpereigenen Antikörpersynthese?
3. Kann durch hochdosierten IgG-, IgA- und IgM-Ersatz die Infektionsquote nach Dickdarmeingriffen gesenkt werden?

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Auswahl der Patienten nach Diagnose und Operation

In der Studie wurden in den Jahren 1978 und 1979 insgesamt 40 Patienten untersucht. Aufnahmekriterium waren benigne oder maligne Erkrankungen des Colon oder Rektums, die durch Resektion bzw. Exstirpation behandelt wurden.

Die Zuordnung der Patienten erfolgte alternierend und unabhängig von Diagnose, Alter oder Geschlecht zur Kontrollgruppe A bzw. Therapiegruppe B (2000 ml Biseko).

Wie aus der folgenden Aufstellung der Diagnosen ersichtlich ist, wurde in 75% der Fälle eine maligne Erkrankung des Dickdarms bzw. Rektums diagnostiziert. Lediglich bei 9 von 40 Patienten lag eine gutartige Erkrankung vor.

Tab.7: Übersicht über die Diagnosen der Patienten

Therapiegruppe	A	B
Benigne Erkrankung des Dickdarms und Rektums	3	3
Benigne Erkrankung des Dünndarms mit zusätzlicher Beteiligung des Dickdarms	1	2
Maligne Erkrankung des Dickdarms und Rektums	16	15

Tabelle 8 zeigt die Art der durchgeführten Operationen.

Tab.8: Übersicht über die durchgeführten Operationen

Therapiegruppe	A	B
Colonresektion	10	15
Rektumresektion	3	1
abdomino-sacr. Extirpation	6	3
Dünndarm- mit zusätzlicher Colonresektion	1	1

Bei allen 40 Patienten wurden Dickdarmresektionen — in drei Fällen in einem bereits eitrig infizierten Operationsgebiet — vorgenommen. Sie entsprachen somit den von der National Academy of Science 1964 erstellten Kriterien (107) für den Operationstyp "contaminated" und "dirty", also den Typen mit dem höchsten Infektionsrisiko.

Zu den sogenannten "contaminated operations" zählen definitionsgemäß alle Eingriffe mit Eröffnung von Colon oder Rektum, sowie Eingriffe, bei denen intraoperativ eine bakterielle Besiedelung des Operationsgebietes nachzuweisen ist.

Die Operationen wurden von mehreren Operateuren durchgeführt. Die Colonanastomosen wurden mit Dexon^R einreihig angelegt und in Abhängigkeit von der Lage durch einen

temporären Anus praeter naturalis des Quercolon bzw. eine Coecalfistel geschützt. Im Anschluß an die Spülung und Drainage des Operationssitus erfolgte der schichtweise Wundverschluß mit resorbierbarem Nahtmaterial.

2.2. Präoperative Vorbereitung, Narkose

Die allgemeine Operationsvorbereitung bestand für die Patienten beider Therapiegruppen in der Einnahme von Laxantien (Parafin) sowie dem Einhalten einer ballastarmen Diät 3 Tage vor der Operation. Zusätzlich erhielten alle Patienten am Tage vor der Operation 3 x 1 g Neomycin^R p.o. und mehrere Hebe-Senk-Einläufe bis zum Abgang von klarer Flüssigkeit.

In Abhängigkeit von der kardialen Situation des Patienten erfolgte die Digitalisierung, eine diabetogene Stoffwechsellage wurde ausgeglichen. Generell wurden präoperativ atemgymnastische Übungen unter Aufsicht durchgeführt.

Alle Patienten wurden intubiert und erhielten eine Kombinationsnarkose. Die Einleitung erfolgte durch kurzwirksame Barbiturate, zur Erhaltung wurden nach Relaxantien-gabe Stichoxydul, Halothan, Morphinderivate und Neuroleptica verwendet. Die Extubation erfolgte im Ausschluß an die Antagonisierung bzw. nach Abklingen der Relaxans- und Opiateffekte.

2.3. Präparateauswahl und Therapieschema

Alle Patienten der Therapiegruppe B erhielten zur postoperativen Immunglobulinsubstitution die Serum-Eiweiß-Konserve Biseko^R der Fa. Biotest Pharma.

Herstellungsverfahren

Das Präparat wird aus dem Plasma von mindestens 1000 Hb_s Ag-negativer Spender hergestellt. Im Ausschluß an das Sterilisationsverfahren mit β -Propiolacton und UV-Strahlung werden durch Adsorption und Filtration die Gerinnungsfaktoren und die instabilen α_1 - und α_2 -Lipoproteine entfernt.

Als Endprodukt erhält man ein Präparat, dessen Hepatitis-sicherheit mehrfach durch klinische und experimentelle Studien nachgewiesen werden konnte (79,94,118).

Zusammensetzung

Einen Überblick über die Zusammensetzung der Serum-Eiweiß-Konserve Biseko^R gibt die folgende Aufstellung:

Tab.9: Zusammensetzung von Biseko^R *

Proteine	mg%	Elektrolyte	mval/l
Gesamt-Protein	5600	Na ⁺	157
IgG	820	K ⁺	3,9
IgA	185	Ca ⁺	4,1
IgM	75	Mg ⁺⁺	2,0
Albumin	3370	Cl ⁻	100,0
Haptoglobin	128		
Transferrin	257		
Coeruloplasmin	17		
α_1 -Antitrypsin	200		
α_2 -Makroglobulin	158		

* Angaben nach Schweitzer, G.T. (135)

Die Immunglobuline IgG, IgA und IgM liegen in nativer Form vor und unterscheiden sich in ihrer Konzentration nicht wesentlich von der des Normalserums (16). Die Bestimmung der Antikörper-Titer gegen bakterielle Mischantigene von 20 Chargen Biseko^R ergaben für *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* Durchschnittswerte von 1:80, für *Klebsiella* einen durchschnittlichen Titer von 1:40. Diese Werte lagen zum Teil über den Titern einiger Einzelspender einer aus 101 Personen bestehenden Kontrollgruppe (135).

Zwei Gründe waren ausschlaggebend für die Anwendung von Biseko^R :

1. Die Serum-Eiweiß-Konserven stellt die derzeit einzige Form eines i.v. applizierbaren, gepoolten Immunglobulin-Präparates dar, mit dem neben IgG auch IgM und IgA zugeführt werden kann.
2. Biseko^R ist aufgrund seines Herstellungsverfahrens hepatitis-sicher (79,84,85,86,94,118).

Therapieschema

Die Dosierung des Präparates orientierte sich an dem zu erwartenden intraoperativen Konzentrationsverlust von IgG. Dieser läßt sich quantitativ wie folgt ermitteln:

Bei einem intravasal zirkulierenden IgG-Pool von 0,51 g/kg KG $\hat{=}$ 50% der Gesamt-IgG-Konzentration (165) errechnet sich für ein Durchschnitts-Körpergewicht von 70 kg eine Menge von ca. 35 g intravasal zirkulierendem IgG. Zum Ausgleich eines mittleren Konzentrationsabfalls von 30% ($\hat{=}$ 10 g IgG) mußten also rund 20 g IgG ersetzt werden.

Das Dosierungsschema ist aus der folgenden Aufstellung ersichtlich:

Tab.10: Dosierung der Serum-Eiweiß-Konserven Biseko^R

Biseko ^R	1. p. op. Tag 8 ⁰⁰ - 16 ⁰⁰	2. p. op. Tag 8 ⁰⁰ - 16 ⁰⁰	insgesamt
Flüssigkeits- menge (ml)	1000	1000	2000
IgG (g)	8,2	8,2	16,4
IgM (g)	0,75	0,75	1,5
IgA (g)	1,85	1,85	3,7

2.4. Klinische und laborchemische Untersuchungsparameter

Zur Erfassung der präoperativ vorhandenen Risikofaktoren und zur Dokumentation des postoperativen Heilungsverlaufes wurden eine Reihe klinischer und laborchemischer Untersuchungsparameter prospektiv festgelegt.

Hierzu zählen u.a. Alter und Geschlecht der Patienten, das Normalgewicht (% nach dem Broca-Index) und die tägliche maximale rectal gemessene Körpertemperatur. Ein Diabetes mellitus bzw. eine Leberfunktionsstörung wurde bei Bestehen der folgenden Kriterien dokumentiert:

Diabetes mellitus	therapie-bedürftig mit Insulin oder oralen Antidiabetika
Leberfunktionsstörung	Quick <60%, Albumin <2,5 g% und Cholinesterase <800 I.E.

Neben der Dauer von Narkose und Operation wurde der intra- und postoperative Blut-, Albumin- und Aminosäurenverlust erfaßt.

Die Beurteilung lokaler Infektionszeichen erfolgte nach den Kriterien des Center for Disease Control (159). Registriert wurden Wundinfektionen, intraabdominelle Infektionen im OP-Gebiet, Pneumonien, Harnwegs- und Venenkatheterinfektionen (Tab.11).

Tnh.11: Klassifizierung der lokalen Infektionen nach den Richtlinien des Center for Disease Control (159)

Lokale Infektionszeichen	
Wundinfektion	Eitrige Exsudation mit positivem Bakteriennachweis
Intraabdominelle o. intra-thorakale Infektion	Bakteriennachweis aus Drainagen, eitrige Exsudation aus Drainagen, allgemeine Infektionszeichen 1°
Pneumonie	positiver Bakteriennachweis, röntgenologisch nachweisbare Infiltrate, allgemeine Infektionszeichen 1°
Harnwegsinfektion	Bakterienkeimzahl im geschlossenen System $>10^4$ pro cm^3 , im MS-Urin $>10^5$ pro cm^3
Venenkatheterinfektion	positiver Bakteriennachweis, allgemeine Infektionszeichen 1°

Allgemeine Infektionszeichen wurden gesondert erfaßt und nach dem folgenden Schema in 4 Schweregrade unterteilt (Tab.12):

Tnh.12: Klassifizierung der allgemeinen Infektionszeichen

Allgemeine Infektionszeichen	
Ohne Infektionszeichen	Temperatur $<38^\circ$, Leuko <12.000
1°	Temp. 38-38,5 und Leuko 12-15.000 oder Temperatur über 38,5 oder Leuko über 15.000 oder Temp. 38-38,5 + Antibiotika (AB) oder Leuko 12-15.000 + AB
2°	Temp. über 38,5 + Leuko über 15.000 oder Temperatur über 39° oder Leuko über 20.000 oder Temp. 38,5-39° + AB oder Verbrauchskoagulopathie oder positive Blutkultur oder Leuko 15-20.000 + o.g. Kriterien
3° (=Sepsis mit Organversagen)	wie 2° + Organversagen von Niere oder Lunge
4°	Tod infolge Sepsis

Als Todesursachen wurden die klinische Diagnose sowie das Ergebnis der pathologisch-anatomischen Sektion registriert.

Laborparameter

Tabelle 13 zeigt die prospektiv festgelegten Parameter des Blutbildes, Gerinnungs- und Immunstatus und ihre Kontrollzeitpunkte.

Tab.13: Laborparameter und ihre Kontrollzeitpunkte

Laborparameter	Kontrollzeitpunkt					
	präop.	1.pop.	2.pop.	3.pop.	8.pop.	14.pop.
Hämoglobin im Kapillarblut(g%)	+	+	+	+	+	+
Hämatokrit im Kapillarblut (%)	+	+	+	+	+	+
Leukozytenzahl im Kapillarblut($\text{mm}^{-3} \times 10^3$)	+	+	+	+	+	+
Thromboplastinzeit nach Quick(%)	+				+	+
Plasmathrombinzeit (sec)	+				+	+
Fibrinogen (mg%)	+				+	+
Fibrinmonomere nach Godal (55)	+				+	+
IgG,IgA,IgM (mg%)	+	+	+	+	+	+
Antikörpertiter gegen 7 bakt.Antigene	+	+	+	+	+	+

Die Immunglobuline wurden mittels der radiären Immundiffusionstechnik nach Mancini (88) bestimmt. Die standardisierte Messung erfolgte unter Verwendung von Quantiplate^R-Immundiffusionsplatten der Fa. Biotest.

Die Bestimmung der Antikörpertiter gegen Mischantigen der nachstehenden Erreger erfolgte mittels passiver Hämagglutination nach Netter (108).

Gramnegative Erreger:	Klebsiella pneumoniae
	Pseudomonas pyocyanea
	Escherichia coli
Grampositive Erreger:	Enterokokken
	Streptococcus viridans
	Streptococcus hämolyticus
	Staphylococcus aureus

Die Angabe der Titerhöhe erfolgte nach der Zahl der geometrischen Verdünnungsreihe, bei der noch eine Agglutination nachweisbar war.

Verdünnungsstufe	1	= kein Antikörpertiter nachweisbar
"	2	= 1:10
"	3	= 1:20
"	4	= 1:40
"	5	= 1:80
"	6	= 1:160
"	7	= 1:320 etc.

Bei Nachweis von allgemeinen Infektionszeichen 2. oder 3. Grades wurden durch sterile Venenpunktion jeweils 2 Flaschen Kulturmedium mit mindestens 5 ml Blut beimpft. Eine Flasche wurde jeweils unter anaeroben Bedingungen

gefüllt. Nach entsprechender Bebrütungsdauer erfolgte die Differenzierung in aerobe und anaerobe Erreger mittels geeigneter Spezialnährböden.

Bei klinischen Anzeichen einer lokalen Infektion wurden zum Nachweis von Erregern im Wundgebiet oder Drainagesekret sterile Abstrichtupfer benutzt, bei V.a. einen Harnwegsinfekt Mittelstrahlurin oder steril gewonnener Katheterurin auf Objektträgerkulturen (Urikult^R) aufgetragen.

Bei Infektionen des Respirationstraktes erfolgte der Erregernachweis aus dem mittels endobronchialer Absaugung gewonnenen Bronchialsekret.

Alle entnommenen Proben wurden im Institut für Mikrobiologie und Hygiene der LMU-München auf ihren Keiminhalt differenziert. Zusätzlich wurde ein Antibiotogramm erstellt.

2.5. Postoperative Therapie

Die postoperative Behandlung erfolgte nach im Hause standardisierten Bedingungen.

Mit Ausnahme des Verzichts auf jede Art von Immunglobulin-Substitution während des 14-tägigen postoperativen Kontrollzeitraumes waren die behandelnden Ärzte frei in der Durchführung der Therapie.

Alle Patienten erhielten einen zentralvenösen Zugang und wurden während der postoperativen Frühphase intensiv-

medizinisch betreut. Die Verlegung auf die Allgemeinstation erfolgte in der Regel nach 3 Tagen.

Sämtliche Patienten wurden hochkalorisch mit Glukose- und Aminosäurelösungen ernährt. Die Infusionstherapie erfolgte unter strenger Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung sowie regelmäßiger ZVD- Kontrolle. Eiweiß-Verluste wurden mit 5%-igem Humanalbumin ausgeglichen. Für den Blutersatz kamen unter Berücksichtigung des zentralen Venendrucks und des Hämatokrit Erythrozyten-Konzentrate oder Vollblutkonserven zur Anwendung.

Zur Thromboseprophylaxe wurde routinemäßig Heparin in einer Dosierung von 10.000-15.000 I.E. / 24h s.c. verwendet. In einigen Fällen wurde auch hochmolekulares Dextran (MG 60.000) in einer Dosierung von 200 ml/die i.v. infundiert.

Während des Infusionszeitraumes erhielten alle Patienten 6 x 200 mg Cimetidin zur Ulkusprophylaxe.

Antibiotika wurden in Unkenntnis der Therapiegruppen-Zugehörigkeit des Patienten vom behandelnden Arzt nach den üblichen Grundsätzen verabreicht. Die Wahl des Präparates erfolgte, wenn möglich, nach Ermittlung der Erreger und Vorlage eines Antibiotogrammes.

Bei Bestehen einer respiratorischen Insuffizienz wurde über einen nasotrachealen Tubus maschinell nachbeatmet.

2.6. Statistische Auswertung

Die Auswertung der gewonnenen Einzelparameter erfolgte im Rechenzentrum Großhadern mit dem Dialogsystem "Savod-Q" (81,119,138). Zunächst wurden die Patientendaten unter Berücksichtigung des Datenschutzes auf codierte Lochkarten übertragen und der Datenverarbeitungsanlage eingegeben. Durch die den Patientennamen ersetzende Codenummer war eine Fallidentifizierung jederzeit möglich.

Die Darstellung klassifizierter Merkmale erfolgte auf Kontingenztafeln. Sie wurden mit dem χ^2 -Test nach Brandt und Snedecor auf Unabhängigkeit geprüft (81).

Für den Vergleich der Mittelwerte aus den beiden Patientengruppen wurde der t-Test für ungepaarte Stichproben nach Student angewendet (129).

Die Korrelation zweier normalverteilter kontinuierlicher Merkmale wurde durch lineare Regressionsanalyse und graphische Darstellung überprüft.

Als signifikant wurden Unterschiede bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweiseitiger, bei Kontingenztafeln einseitiger Fragestellung kleiner als 5% war (128,129).

3. ERGEBNISSE

Die Tabellen 14 und 15 geben einen Überblick über die Diagnosen, Operationen und postoperativen Infektionen der einzelnen Patienten:

Tab.14: Diagnosen, Operationen und postoperative Infektionen der Patienten in Therapiegruppe A

Pat.	Diagnose	Operation	p.op. lok.Inf.	p.op. allg.Inf.
1 W.J.	fam.Polyposis	Abd.sacr.Procta- colectomie	W.D.	2°
2 S.H.	Rektum-Ca.	Abd.sacr.Exstirp.	D	1°
3. P.A.	Rektum-Ca.	Rektumres.	W	-
4 M.R.	Sigma-Ca.	Sigmatellres.	-	2°
5 N.G.	M.Crohn	Ileocoecalres.	-	1°
6 M.E.	Z.n. Sigma-verletzg.	Sigmatellres.	-	2°
7 W.C.	Rektum-Ca.	Abd.sacr.Exstir.	D,W,VK	3°
8 W.G.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	VK	1°
9 H.F.	Rektum-Ca.	Abd.sacr.Exstir.	W,D	1°
10 J.H.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	W	-
11 W.A.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	D,HW	2°
12 H.A.	Rektum-Ca.	Rektumres.	W,D,Pneum.,HW	1°
13 E.T.	Divertikulitis	Sigmatres.	-	-
14 D.J.	Rektum-Ca.	Abd.sacr.Exstir.	W	1°
15 S.A.	Colon-Ca.	Sigmaresektion	-	-
16 G.H.	Rektum-Ca.	Sigmaresektion	W,D,Pneum., VK	4°
17 S.J.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	D,Pneumonie	2°
18 K.J.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	HW	1°
19 B.V.	Rektum-Ca.	Abd.sacr.Exstirpation	W,Pneum.,HW	2°
20 P.H.	Rektum-Ca.	Rektumresekt.	D	1°

W=Wundinfektion D=Drainage-Infektion HW=Harnwegsinfektion VK=Venenkatheter-Infektion

Tab.15 Diagnosen, Operationen und postoperative Infektionen der Patienten in
Therapiegruppe B

Pat	Diagnose	Operation	p.op. lok. Inf.	p.op. allg. Inf.
1 M.C.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	W, D, Hk	1*
2 K.G.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	D	-
3 S.L.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	-	1*
4 R.T.	M.Crohn	Hemicolektomie	K	2*
5 E.E.	Rektum-Ca.	Abd.-sacr. Exstirp.	W, D, Hk	1*
6 A.T.	Divertikulitis	Sigmaresektion	-	-
7 G.L.	Rektum-Ca.	Rektumresekt.	D	1*
8 B.A.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	Hk	1*
9 H.W.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	K	1*
10 T.E.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	-	-
11 R.A.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	W, D	2*
12 H.T.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	W, D, Hk	1*
13 B.J.	Sigma-Ca.	Sigmaresektion	W, D, Hk	1*
14 S.P.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	W, D, Pneum., HM, VK	4*
15 P.H.	Rektum-Ca.	Abd.-sacr. Exstirp.	K	1*
16 S.K.	Colon-Ca.	Hemicolektomie	W, D, Pneum.	4*
17 S. A.	Sigma-Adenom	Sigmaresektion	D	1*
18 B.A.	M.Crohn	Ileocoecales.	-	-
19 G.J.	Rektum-Ca.	Abd.-sacr. Exstirp.	W	-
20 R.G.	Divertikulitis	Sigmaresektion	W, D	1*

W=Mundinfektion D=Drainage-Infektion HM=Harnwegsinfektion VK=Venenkatheter-Infektion

3.1. Basisparameter vor Applikation des Präparates

Sämtliche prospektiv festgelegten prä- und intraoperativ ermittelten Basisparameter wurden zur Prüfung der Vergleichbarkeit der beiden Patientenkollektive statistisch ausgewertet.

Eine Übersicht über die vor Beginn der Gammaglobulintherapie erhobenen klinischen Parameter gibt Tabelle 16:

Tabelle 16: Klinische Basisparameter vor Beginn der GG-Substitution ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B
Alter (Jahre)	58.4±3.2	62.2±2.9
Geschlecht (Pat. ♂)	11	9
Normalgewicht (%)	94.8±17.0	114.9±10.5
Malignität (Pat.)	16	15
Diabetes mellitus (Pat.)	3	4
Leberfunktionsstörung (Pat.)	-	1
Temperatur (°C, rectal)	37.1±0.3	37.1±0.4
Lokale Inf.-Zeichen		
Infekt. im OP-Gebiet (Pat.)	1	2
Pneumonie (Pat.)	-	-
Harnwegsinfekt (Pat.)	-	1
Allg. Inf.-Zeichen 1° (Pat.)	2	-
Allg. Inf.-Zeichen 2° (Pat.)	-	-
Anästhesiedauer (min)	243.6±21.9	218.3±13.0
Operationsdauer (min)	193.1±20.3	179.2±11.6
Blutverlust intraoperativ (100 ml)	7.2±0.8	6.4±0.9

Zwischen den Therapiegruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den angegebenen statistischen Methoden.

Eine Aufstellung der präoperativ bzw. vor Therapiebeginn ermittelten Basis-Laborparameter zeigt Tabelle 17:

Tabelle 17: Basis-Laborparameter vor Beginn der GG-Substitution ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B
Hämoglobin (g%)	12,8±0,4	13,4±0,4
Hämatokrit (%)	39,0±1,1	40,6±1,0
Leukozyten (mm ⁻³ x 10 ³)	7,78±6,4	7,33±6,1
Thromboplastinzeit nach Quick (%)	79,2±2,1	* 90,9±4,0
Plasmathrombinzeit (sec)	12,9±5,0	12,9±3,5
Fibrinogen (mg%)	333,0±18,1	332,1±17,1
Thrombozyten (x 10 ³ mm ⁻³)	187,3±11,0	211,5±18,5
Godal-Test positiv (Pat.)	2	1

*p<0,01

Lediglich die Thromboplastinzeit nach Quick zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen.

Für Vollblut- und Albuminersatz sowie Antibiotika-, Heparin- und Cortison-Anwendung bestanden zwischen beiden Patientenkollektiven keine Unterschiede vor Applikation des Präparates:

Tab.18: Therapiemaßnahmen vor Beginn der GG-Substitution ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B
intraoperativer Vollblutersatz (500ml)	1,9±0,5	2,0±0,2
intraoperativer Albuminersatz (g)	9,8±1,3	12,8±1,4
syst.Antibiotika bis 1.pop Tag (Pat.)	-	2
Corison bis 1.pop Tag (Pat.)	-	-
Heparin bis 1.pop Tag (Pat)	-	1

Aus den aufgeführten Basisparametern ist die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive vor Applikation des Immunglobulinpräparates ersichtlich.

3.2. Basisparameter nach Applikation des Präparates

3.2.1. Klinische Parameter

Mit einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer von 27,4 Tagen ($s\bar{x}=3,2$) waren die Patienten der Therapiegruppe B um durchschnittlich 7,2 Tage länger in stationärer Behandlung als die Patienten aus Therapiegruppe A ($\bar{x}=20,2$ Tage, $s\bar{x}=1,4$). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Aus Therapiegruppe A verstarb ein Patient am 6. p.op. Tag im septischen Schock an den Folgen einer Pneumonie und Peritonitis. Aus Therapiegruppe B verstarben zwei Patienten am 36. bzw. 61. postoperativen Tag nach 12 bzw. 16 Beatmungstagen an den Folgen einer Peritonitis bzw. einer kardialen, renalen und cerebralen Globalinsuffizienz bei Sepsis.

3.2.2. Laborparameter

Die Mittelwerte der prospektiv festgelegten Basis-Laborparameter sind mit den angegebenen statistischen Methoden verglichen worden. Zwischen den beiden Therapiegruppen bestehen im postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 19 zeigt die Blutbild-, Tabelle 20

die Gerinnungsparameter.

Tab.19: Blutbild-Parameter der Therapiegruppen A und B im postoperativen Verlauf ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe		A	B	Statistik
Hämoglobin (g%)	1.pop. Tag	11,7 $\pm$ 0,4	12,1 $\pm$ 0,4	n.s. ↓
	2.pop. Tag	11,4 $\pm$ 0,3	10,9 $\pm$ 0,3	
	3.pop. Tag	11,0 $\pm$ 0,3	10,9 $\pm$ 0,3	
	8.pop. Tag	10,8 $\pm$ 0,3	11,4 $\pm$ 0,2	
	14.pop. Tag	11,2 $\pm$ 0,3	11,6 $\pm$ 0,3	
Hämatokrit (%)	1.pop. Tag	35,3 $\pm$ 1,0	37,2 $\pm$ 1,1	n.s. ↓
	2.pop. Tag	34,4 $\pm$ 0,9	33,6 $\pm$ 0,9	
	3.pop. Tag	33,5 $\pm$ 1,0	33,6 $\pm$ 0,9	
	8.pop. Tag	33,2 $\pm$ 0,8	34,8 $\pm$ 0,6	
	14.pop. Tag	34,6 $\pm$ 0,8	35,5 $\pm$ 0,8	
Leukozyten (mm ⁻³ x 10 ²)	1.pop. Tag	116,6 $\pm$ 8,9	119,8 $\pm$ 6,3	n.s. ↓
	2.pop. Tag	115,3 $\pm$ 10,4	114,2 $\pm$ 8,3	
	3.pop. Tag	102,2 $\pm$ 8,8	95,5 $\pm$ 8,1	
	8.pop. Tag	84,4 $\pm$ 8,3	100,3 $\pm$ 8,4	
	14.pop. Tag	95,8 $\pm$ 4,1	103,5 $\pm$ 9,6	

Tab.20: Gerinnungs-Parameter der Therapiegruppen A und B im postoperativen Verlauf ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe		A	B	Statistik
Thromboplastinzeit nach Quick (%)	8.pop. Tag	76,3 $\pm$ 2,9	81,1 $\pm$ 3,1	n.s. ↓
	14.pop. Tag	76,7 $\pm$ 2,7	77,8 $\pm$ 2,6	
Plasmathrombinzeit in sec.	8.pop. Tag	11,6 $\pm$ 3,4	12,2 $\pm$ 3,7	
	14.pop. Tag	12,2 $\pm$ 4,1	12,7 $\pm$ 4,2	
Fibrinogen (mg%)	8.pop. Tag	377,1 $\pm$ 21,2	427,2 $\pm$ 16,3	↓
	14.pop. Tag	398,6 $\pm$ 27,6	406,3 $\pm$ 25,7	
Thrombozyten (x 10 ³ mm ⁻³)	8.pop. Tag	249,7 $\pm$ 18,7	255,8 $\pm$ 33,8	
	14.pop. Tag			
Godal-Test für Fibrinmonomere pos.	8.pop. Tag	6	8	n.s.
	14.pop. Tag	4	4	n.s.

Anzahl und Verteilung der Bakteriennachweise bestätigen das hohe Infektionsrisiko nach Dickdarmoperationen. Nur jeweils 4 Patienten aus jeder Therapiegruppe blieben ohne Bakteriennachweis aus einem der fünf Kontrollbereiche Trachea, Urin, OP-Wunde, Wund-Drainage und Blutkultur.

Häufigster Erreger war erwartungsgemäß der gramnegative Keim *Escherichia coli* mit insgesamt 38 Nachweisen, vorwiegend aus Operationswunden und Abdominaldrainagen. Es folgten die grampositiven Enterokokken mit 20 und die gramnegativen *Klebsiellae pneumoniae* mit 13 Nachweisen. Weiterhin wurden folgende Keime nachgewiesen:

<i>Proteus mirabilis</i>	(7 Nachw.)
<i>Pseudomonas pyocyaneus</i>	(5 ")
<i>Streptococcus hämolyticus</i>	(5 ")
<i>Streptococcus viridans</i>	(5 ")
<i>Bacteroides</i>	(4 ")
<i>Staphylococcus aureus</i>	(3 ")

In Therapiegruppe A wurden insgesamt 42, in Therapiegruppe B 60 Bakteriennachweise registriert. Dieses Verhältnis läßt sich aus der größeren Anzahl von Patienten mit langdauernden lokalen Infektionen der OP-Wunden und Wund-Drainagen in Therapiegruppe B erklären (siehe 3.5.). Im Vergleich der Blutkulturen, die zum Nachweis septischer Allgemeininfektionen angelegt wurden, zeigt sich demgegenüber ein anderes Verhältnis. Hier stehen 12 Bakterienweise in Therapiegruppe A nur 3 Nachweisen in Therapiegruppe B gegenüber.

Die Anzahl und Art der Erregernachweise aus Trachea, Urin und den Venenkathetern ist in beiden Therapiegruppen gleich verteilt.

3.2.3. Therapie

Einen Überblick über Art und Dauer der Antibiotika-Therapie gibt Tabelle 21:

Tab.21: Postoperative Antibiotikatherapie ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B
Anzahl der Patienten	8	11
Dauer der Behandlung (Tage)	7,6 $\pm$ 1,6	9,6 $\pm$ 1,8
Monotherapie (Pat.)	5	5
Zweierkombination (Pat.)	2	5
Dreierkombination (Pat.)	1	1
2. Therapieintervall (Pat.)	-	1
Dauer des 2. Th.-I. (Tage)	-	15

Hierbei ergeben sich zwischen den Therapiegruppen statistisch keine Unterschiede.

Die folgende Tabelle zeigt die Anwendungshäufigkeit der Antibiotika-Präparate in beiden Therapiegruppen.

Tab.22: Antibiotika-Präparate und ihre Anwendungshäufigkeit in Therapiegruppe A und B

Therapiegruppe	A	B	Summe
Sulfonamide	-	1	1
Cotrimoxazol	2	1	3
Penicillin G	-	1	1
Oxacillin	2	1	3
Ampicillin	1	1	2
Cephalosporine	1	8	9
Gentamycin	4	7	11
Sonstige	1	-	1

Entsprechend den am häufigsten nachgewiesenen Infektionserregern *Escherichia coli*, Enterokokken, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas pyocyaneus* wurden hauptsächlich β -lactamase-resistente Aminoglykoside, vor allem in Therapiegruppe B in Kombination mit Cephalosporinen, sowie Breitspektrumpenicilline eingesetzt.

Über die Durchführung der postoperativen Infusionstherapie während des 14-tägigen Kontrollzeitraumes informiert die folgende Tabelle:

Tab.23: Postoperative Infusionstherapie in Therapiegruppe A und B ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B	Statistik
Infusionsdauer (Tage)	6,8 $\pm$ 0,5	8,1 $\pm$ 1,0	n.s.
Aminosäuren (g/14 Tage)	194,8 $\pm$ 17,0	356,9 $\pm$ 56,3	*
Albumin (g/14 Tage)	84,5 $\pm$ 10,3	84,4 $\pm$ 11,2	n.s.
Vollblut (Einheiten/14 Tage)	2,4 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,6	n.s.
Vollblut bei insgesamt Patienten	8	8	

*p < 0,005

Mit Ausnahme der Aminosäuresubstitution, die teilweise auch durch die etwas längere Infusionsdauer in Therapiegruppe B bedingt ist, zeigen sich keine Behandlungsunterschiede zwischen den Therapiegruppen.

Insgesamt 4 Patienten – 2 aus jeder Therapiegruppe – mußten nachbeatmet werden. Es ergab sich jedoch ein deutlicher Unterschied in der Beatmungsdauer. Sie lag mit durchschnittlich drei Tagen in Therapiegruppe A deutlich unter dem Mittelwert vom vierzehnten Tag der Therapiegruppe B. Hier handelte es sich um zwei bereits oben

erwähnte Patienten, die bis zu ihrem Tode am 36. bzw. 61 postoperativen Tag über 12 bzw. 16 Tage langzeitbeatmet wurden.

Bei je 3 Patienten aus Therapiegruppe A und Therapiegruppe B wurden Zweiteingriffe erforderlich. Sie standen in direktem Zusammenhang mit der vorausgegangenen Operation und führten deshalb nicht zum Ausschluß aus der Studie. Über Grund, Art und Zeitpunkt der Eingriffe informiert die folgende Tabelle.

Tab.24: Zweiteingriffe

Pat.Nr. /Th.G.	Komplikation	Zweitein- griff	Zeit- punkt	
7	A	Bridenileus	Relaparotomie, Bridenlösung	5.pop.Tag
17	A	Abszess im OP-Gebiet	Abszessdrainage, Revision des Drainagekanals	21.pop.Tag
16	A	Anastomoseninsuffizienz	Relap., Anastomosenrevision, Drainage	5.pop.Tag
13	B	Bauchdeckenabszess	Abszessspaltung	27.pop.Tag
14	B	Anastomoseninsuff., intraabdom. Abszess	Relap., Anastomosenrevision Drainage, Spülung	6.pop.Tag
16	B	intraabd. Blutung, Abszess im OP-Gebiet, Anastomoseninsuffizienz	Relap., Anastomosenrevision, Drainage, Blutstillung	43.pop.Tag

3.3. Immunglobulin-Konzentrationen

3.3.1. IgG

In Tabelle 25 sind die Mittelwerte der an den sechs Kontrollzeitpunkten erhobenen IgG-Konzentrationen für beide Therapiegruppen angegeben.

Tab.25: Mittelwerte der IgG-Konzentrationen in den Therapiegruppen A und B (mg%, $\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B	Statistik
präoperativ	1083,9±74,3	1124,9±121,6	n.s.
1. pop. Tag	750,9±73,8	714,9±56,7	n.s.
2. pop. Tag	693,8±52,0	854,0±62,3	*
3. pop. Tag	701,2±52,2	880,9±43,9	**
8. pop. Tag	877,6±70,7	1072,9±80,2	n.s.
14. pop. Tag	1119,3±84,8	1344,3±95,8	n.s.

*p<0,05 , **p<0,01

Während die Ausgangswerte vor der Operation nicht unterschiedlich waren, erfolgte bei beiden Therapiegruppen bis zum ersten postoperativen Tag ein gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikanter, über 30%-iger Konzentrationsabfall (Therapiegruppe A: p 0,0025; Therapiegruppe B: p 0,0025).

Der Verlauf der mittleren IgG-Konzentrationen ist für beide Therapiegruppen in Abbildung 1 dargestellt.

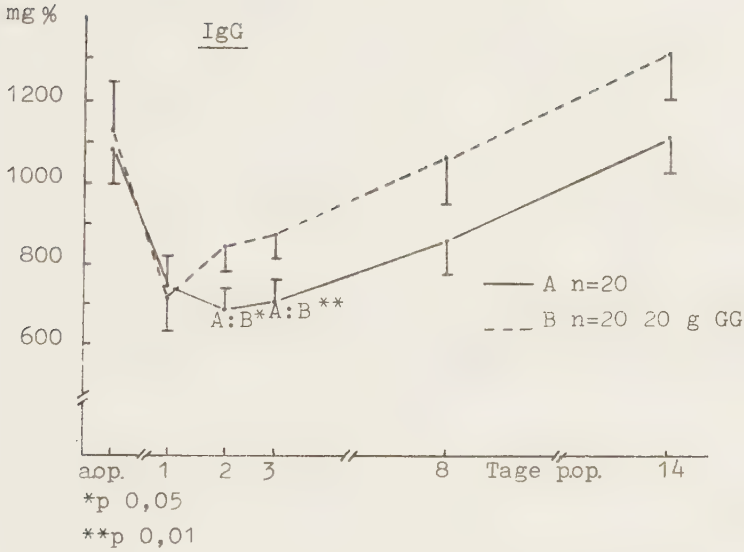


Abb.1 : Mittelwertkurven der IgG- Konzentrationen
in den Therapiegruppen A und B ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

In der Kontrollgruppe fiel der Mittelwert der IgG-Konzentration auch bis zum 2. postoperativen Tag weiter ab, während sich der entsprechende Wert in der mit Biseko^R behandelten Therapiegruppe vom präoperativen Ausgangswert bereits nicht mehr signifikant unterschied.

Am 2. postoperativen Tag ergab sich nach Applikation von 8,2g IgG in Therapiegruppe B bereits eine signifikant höhere Durchschnittskonzentration (A:B $p < 0,05$). Am 3. postoperativen Tag lag der mittlere Serumspiegel nach der Zufuhr von insgesamt 16,4 g IgG noch deutlicher über dem Wert der Kontrollgruppe (A:B $p < 0,01$).

In beiden Gruppen war ein etwa gleichgroßer, auf dem 5%-Niveau signifikanter Anstieg der Mittelwerte vom 3. zum 8.* und vom 8. zum 14.** postoperativen Tag zu verzeichnen (*Therapiegruppe A: $p < 0,05$, Therapiegruppe B: $p < 0,05$; ** Therapiegruppe A: $p < 0,05$, Therapiegruppe B: $p < 0,05$). Lediglich in Therapiegruppe A lag der Wert des 8. postoperativen Tages noch immer signifikant unter dem des präoperativen Tages ($p < 0,05$).

Es ist somit gelungen, durch hochdosierte Immunglobulin-substitution mit Biseko^R einen 30%-igen postoperativen IgG-Abfall bis zum 3. postoperativen Tag auszugleichen. In der Kontrollgruppe war dieser Ausgleich selbst am 8. postoperativen Tag noch nicht erreicht.

3.3.2. IgM

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte für IgM aus beiden Therapiegruppen angegeben:

Tab.26: Mittelwerte der IgM-Konzentrationen in den Therapiegruppen A und B (mg%, $\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B	Statistik
präoperativ	176,4 $\pm$ 21,8	193,1 $\pm$ 25,3	n.s.
1. pop. Tag	123,4 $\pm$ 17,3	124,4 $\pm$ 16,6	n.s.
2. pop. Tag	127,9 $\pm$ 15,7	131,9 $\pm$ 14,7	n.s.
3. pop. Tag	133,6 $\pm$ 16,4	154,2 $\pm$ 21,6	n.s.
8. pop. Tag	276,7 $\pm$ 38,0	319,1 $\pm$ 33,6	n.s.
14. pop. Tag	235,0 $\pm$ 29,2	348,4 $\pm$ 27,9	*

* p 0.005

Die präoperativen Mittelwerte beider Therapiegruppen lagen im Normbereich und waren statistisch gleich. Ihr postoperativer Verlauf während des 14-tägigen Kontrollzeitraumes ist aus Abbildung 2 ersichtlich:

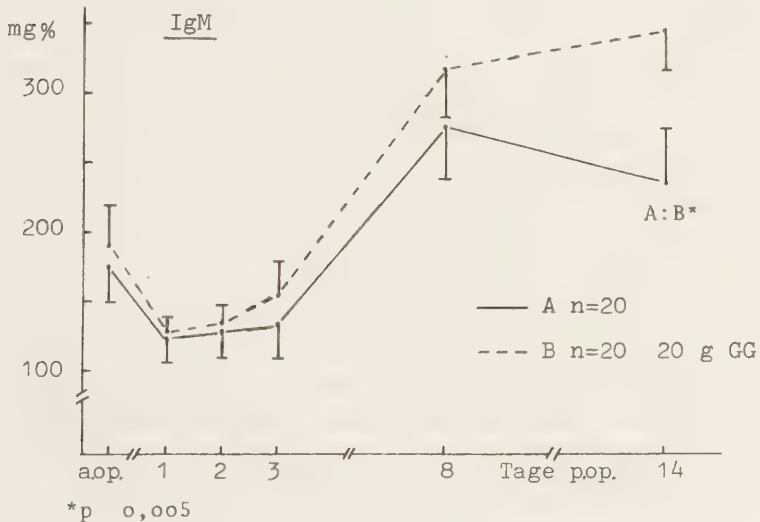


Abb.2 : Mittelwertkurven der IgM- Konzentrationen in den Therapiegruppen A und B ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Bis zum 1. postoperativen Tag fielen die Konzentrationen in beiden Gruppen auf einen nahezu identischen Wert ab (Tab.26). Nach Substitution von 0,75 g IgM bis zum 2. und insgesamt 1,5 g bis zum 3. postoperativen Tag lagen die mittleren Serumspeigel in Therapiegruppe B zwar höher als in der Kontrollgruppe A ((Tab.26;Abb.2), der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Die mittleren IgM-Konzentrationen des 8. postoperativen Tages lagen in beiden Therapiegruppen signifikant über den entsprechenden Werten des 3. postoperativen und des präoperativen Tages (Therapiegruppe A 3.:8. pop. Tag $p < 0,0025$, präop.:8.pop. Tag $p < 0,025$; Therapiegruppe B 3.:8. pop.-Tag $p < 0,0005$, präop.:8.pop. Tag $p < 0,0025$).

Während die IgM-Serum-Konzentration in Therapiegruppe A vom 8. bis zum 14. postoperativen Tag wieder abfiel und nicht mehr signifikant über dem präoperativen Ausgangswert lag, stieg die mittlere Konzentration in Therapiegruppe B bis zum 14. p.op.- Tag signifikant über den entsprechenden Wert der Therapiegruppe A ($p < 0,005$), als auch über ihrem Ausgangswert ($p < 0,0005$).

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Auch für IgM ließ sich in beiden Therapiegruppen ein über 30%-iger postoperativer Konzentrationsabfall nachweisen.

Im Gegensatz zur IgG-Substitution konnte mit der postoperativen Substitution von 1,5 g IgM durch 2000 ml Serum-Eiweiß-Konserven kein wesentlicher Anstieg der IgM-Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe erzielt werden. Erwartungsgemäß - IgM gilt als "Akut-Phasen"-Antikörper - erfolgte ab dem 3. postoperativen Tag in beiden Gruppen

eine verstärkte Neubildung von IgM, sodaß am 8. postoperativen Tag die Konzentrationen um mehr als 50% über den Ausgangswerten lagen. Nach einem Abfall der mittleren Konzentration in Gruppe A und einem weiteren Konzentrationsanstieg in Gruppe B waren die Mittelwerte beider Gruppen am 14. postoperativen Tag erstmals signifikant unterschiedlich ($p < 0,005$, Tab.26, Abb.2).

3.3.3. IgA

Tabelle 27 zeigt die für IgA bestimmten Mittelwerte der Serumspiegel aus beiden Therapiegruppen.

Tab.27: Mittelwerte der IgA-Konzentrationen in den Therapiegruppen A und B ($\text{mg}\%$, $\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B	Statistik
präoperativ	221,6 $\pm$ 32,8	222,9 $\pm$ 32,2	n.s.
1. pop. Tag	168,9 $\pm$ 29,1	157,1 $\pm$ 24,6	n.s.
2. pop. Tag	167,3 $\pm$ 28,0	192,1 $\pm$ 22,6	n.s.
3. pop. Tag	170,0 $\pm$ 26,8	213,7 $\pm$ 22,5	n.s.
8. pop. Tag	239,4 $\pm$ 34,0	277,0 $\pm$ 31,5	n.s.
14. pop. Tag	262,5 $\pm$ 47,3	308,7 $\pm$ 37,0	n.s.

Der Konzentrationsabfall zum 1. postoperativen Tag war, im Gegensatz zu den für IgG und IgM gemessenen Verlusten, in keiner der beiden Therapiegruppen signifikant. Der weitere Verlauf der Mittelwertskurven für IgA ist aus Abbildung 3 ersichtlich:

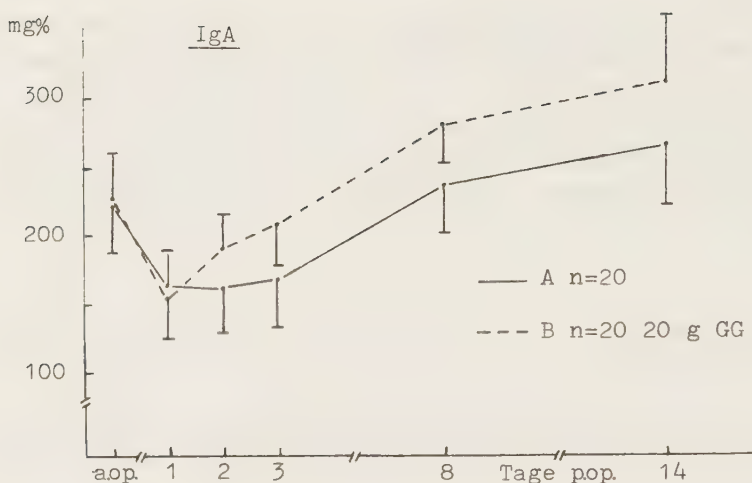


Abb.3 : Mittelwertkurven der IgA- Konzentrationen
in den Therapiegruppen A und B ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Durch Substitution von insgesamt 3,7 g IgA ließen sich weder am 2. noch am 3. postoperativen Tag signifikante Konzentrationsunterschiede zur Kontrollgruppe erzielen. Auch die mittleren Serumspiegel des 8. und 14. postoperativen Tages beider Therapiegruppen sind statistisch nicht verschieden. Nach nahezu parallelen Konzentrationsanstiegen in beiden Therapiegruppen vom 3. zum 8. und vom 8. zum 14. postoperativen Tag bestand lediglich für den Mittelwert der Therapiegruppe B am 14. postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied zum Wert des 1. postoperativen Tages ($p < 0,001$).

Die Substitution von insgesamt 3,7 g IgA blieb somit ohne statistisch gesicherte Wirkung auf die Höhe der postoperativen Serumspiegel dieser Antikörpertiter.

3.4. Antikörpertiter

Aus der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte aus den unter 2.4.2. angegebenen Verdünnungsstufen der Antikörpertiter gegen 7 bakterielle Mischantigene und ihr Verhalten im postoperativen Verlauf ersichtlich:

Tab.28: Verdünnungsstufen der Antikörpertiter gegen 7 bakterielle Antigene in den Therapiegruppen A und B ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Therapiegruppe	A	B	Statistik
<u>Gramnegative Erreger:</u>			
Klebsiella pneumoniae			
präop. Tag	4,3±0,3	4,3±0,3	n.s.
8. pop. Tag	5,4±0,4	5,6±0,4	n.s.
14. pop. Tag	5,0±0,3	5,4±0,4	n.s.
Pseudomonas pyocyaneus			
präop. Tag	3,4±0,4	4,2±0,4	n.s.
8. pop. Tag	6,3±0,6	7,0±0,4	n.s.
14. pop. Tag	7,0±0,6	6,8±0,3	n.s.
Escherichia coli			
präop. Tag	6,6±0,4	5,9±0,4	n.s.
8. pop. Tag	7,9±0,4	7,1±0,4	n.s.
14. pop. Tag	8,4±0,4	7,3±0,3	*
<u>Grampositive Erreger:</u>			
Enterokokken			
präop. Tag	1,4±0,2	1,8±0,3	n.s.
8. pop. Tag	1,7±0,3	1,9±0,3	n.s.
14. pop. Tag	1,6±0,3	2,1±0,3	n.s.
Streptococcus viridans			
präop. Tag	2,0±0,4	2,7±0,4	n.s.
8. pop. Tag	2,0±0,3	2,7±0,4	n.s.
14. pop. Tag	1,7±0,4	2,7±0,4	n.s.
Streptococcus hämolt.			
präop. Tag	1,2±0,1	1,7±0,3	n.s.
8. pop. Tag	1,2±0,1	1,6±0,2	n.s.
14. pop. Tag	1,3±0,2	1,7±0,3	n.s.
Staphylococcus aureus			
präop. Tag	2,4±0,5	2,5±0,4	n.s.
8. pop. Tag	2,3±0,5	2,4±0,4	n.s.
14. pop. Tag	1,9±0,3	2,3±0,4	n.s.

* $p < 0,025$

Die angegebenen Zahlenwerte entsprechen den Antikörpertitern nach dem unter 2.4.2. aufgeführten Schema. Vergleicht man die Antikörpertiter gegen gramnegative mit den gegen grampositive Erreger, läßt sich folgendes feststellen:

1. Früheren Beobachtungen in unserer eigenen Arbeitsgruppe entsprechend (42) liegen die Antikörpertiter gegen gramnegative Keime präoperativ bereits um 3-4 Verdünnungsstufen über den entsprechenden gegen grampositive Erreger.
2. Über den 14-tägigen postoperativen Kontrollzeitraum hinweg sind im Gegensatz zu den Titern gegen die gramnegativen Keime keine signifikanten Anstiege der mittleren Antikörpertiter gegen die grampositiven Kokken erfolgt, obwohl in beiden Therapiegruppen Infektionen mit diesen Erregern nachgewiesen wurden.

Die Mittelwerte der Antikörpertiter gegen die drei untersuchten gramnegativen Erreger stiegen mit einer Ausnahme (E.coli-Antikörper-Titer Gruppe B) bis zum 8. postoperativen Tag signifikant an (Therapiegruppe A: Klebs.pn. $p < 0,025$, Pseudom.pyoc. $p < 0,0005$, E.coli $p < 0,025$; Therapiegruppe B: Klebs.pn. $p < 0,005$, Pseudom.pyoc. $p < 0,0005$) und liegen auch am 14. postoperativen Tag mit einer Ausnahme (Klebs.pn., Therapiegruppe A) signifikant über ihren Ausgangswerten (Therapiegruppe A: Pseudom.pyoc. $p < 0,0001$, E.coli $p < 0,0025$; Therapiegruppe B: Klebs.pn. $p < 0,005$, Pseudom.pyoc. $p < 0,0005$, E.coli $p < 0,01$).

Im Vergleich der Mittelwerte aus den Antikörpertiter-Verdünnungsstufen beider Patientengruppen besteht lediglich für E.coli am 14. postoperativen Tag ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,025$).

Die Mittelwerte der Antikörpertiter-Verdünnungsstufen erlauben jedoch keine Aussage über das Verhältnis der Antikörpertiter der einzelnen Patienten. Deshalb wurde geprüft, wieviele Patienten aus den beiden Therapiegruppen jeweils mit einer signifikanten Erhöhung oder Erniedrigung der Antikörpertiter reagierten. Als signifikant galt eine Änderung des Antikörpertiters um mindestens 3 Verdünnungsstufen. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen, daß sowohl vom präoperativen zum 8., als auch vom 8. zum 14. postoperativen Tag mehr Patienten aus Therapiegruppe B als aus der Kontrollgruppe signifikante Antikörpertiter-Erhöhungen für die 3 gramnegativen Erreger zeigten.

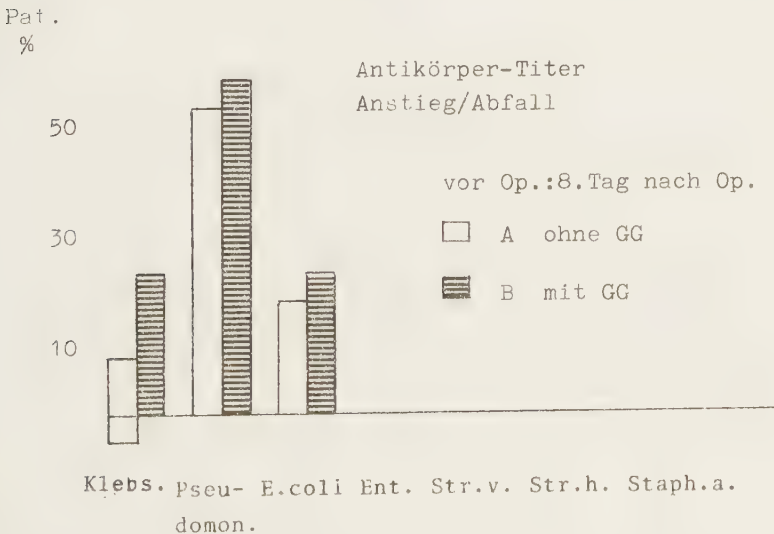


Abb. 4 : Prozentsatz an Patienten mit signifikantem Anstieg bzw. Abfall spezifischer antibakterieller Antikörpertiter nach Dickdarmoperationen, bezogen auf Therapiegruppe A und B

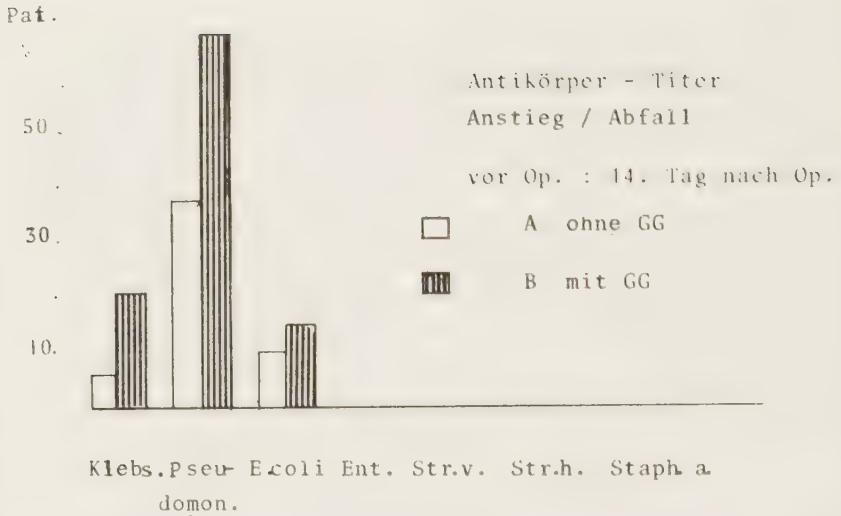


Abb. 5 : Prozentsatz an Patienten mit signifikantem Anstieg bzw. Abfall spezifischer antibakterieller Antikörpertiter nach Dickdarmoperationen, bezogen auf Therapiegruppe A und B

Hiermit konnte gezeigt werden, daß auch durch hochdosierte postoperative Zufuhr von IgG, IgA und IgM nach Dickdarmoperationen keine Verminderung der körpereigenen Antikörpersynthese eintritt.

3.5. Infektionen im postoperativen Verlauf

Die Patientenkollektive beider Therapiegruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Verteilung der präoperativen Risikofaktoren (3.1.). Durch die Operation war der Zeitpunkt der Keimeinschwemmung definiert, aufgrund des für alle Patienten gleichen Operationstyps das Infektionsrisiko vergleichbar (2.1.).

Bei der Beurteilung einzelner klinischer Infektionskriterien war der Verlauf der Mittelwertskurve der täglichen Maximaltemperaturen auffällig (Abb.6).

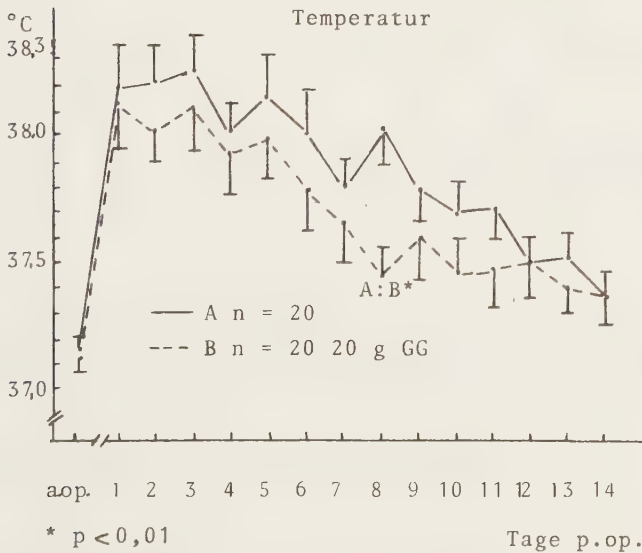


Abb.6 : Mittelwertkurven der Temperatur für die Therapiegruppen A und B ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Die Mittelwerte der Körpertemperaturen für Therapiegruppe B lagen während des gesamten Kontrollzeitraumes unter denen der Therapiegruppe A. Ein signifikanter Temperaturunterschied bestand jedoch nur am 8. postoperativen Tag ($p < 0,01$). Zu diesem Zeitpunkt war der präoperative Ausgangswert für IgG in Therapiegruppe B bereits wieder erreicht, während der Wert für Therapiegruppe A noch signifikant unter den Ausgangswert lag.

Lokale Infektionen wurden nach den unter 2.4.1. definierten Kriterien diagnostiziert. Die Häufigkeit lokaler Infektionen in beiden Therapiegruppen ist statistisch gleich.

Tab.29: Verteilung lokaler Infektionen in den Therapiegruppen A und B

Therapiegruppe	A	B	Statistik
Wundinfektion (Pat.)	7	10	n.s.
Drainageinfektion (Pat.)	9	11	n.s.
Pneumonie (Pat.)	4	2	n.s.
Harnwegsinfektion (Pat.)	6	6	n.s.

Differenziert man die aufgetretenen Fälle lokaler Infektionen nach der Dauer der Symptome, kommt die folgende Aufstellung zustande:

Tab.30: Verlauf lokaler Infektionen in den Therapiegruppen A und B

Therapiegruppe	A	B	Statistik
Keine pop. lok. Infektionszeichen (Pat.)	5	5	n.s.
pop. " " < 14 T. (Pat.)	7	3	n.s.
pop. " " > 14 T. (Pat.)	8	12	n.s.

Obwohl nach Gammaglobulinsubstitution mehr langwierige Verläufe lokaler Infektionen zu beobachten waren, besteht hinsichtlich Häufigkeit, Dauer und Schweregrad lokaler Infektionen zwischen beiden Patientenkollektiven kein statistischer Unterschied.

Auch das Auftreten und die Dauer von Allgemeininfektionen in beiden Therapiegruppen ist statistisch gleich verteilt. Die Nachweiskriterien einer Allgemeininfektion sind unter 2.4.1. aufgeführt.

Tab.31: Verlauf allgemeiner Infektionen in den Therapiegruppen A und B

Therapiegruppe	A	B	Statistik
Keine pop. Allgemeininfekt. (Pat.)	4	5	n.s.
pop. " < 14 T. (Pat.)	19	11	n.s.
pop. " > 14 T. (Pat.)	6	4	n.s.

5 Patienten aus Therapiegruppe A und 4 Patienten aus Therapiegruppe B hatten sowohl lokale als auch allgemeine Infektionszeichen über mehr als 2 Wochen.

Bei der weiteren Beurteilung des klinischen Verlaufs stellt man jedoch fest, daß der Anteil der Patienten, die bei einer langdauernden lokalen Infektion (>14 Tage) auch manifeste allgemeine Infektionszeichen 2., 3. und 4. Grades (siehe Tab.12) aufweisen, in Therapiegruppe B mit rund 33% deutlich unter dem der Therapiegruppe A mit rund 63% liegt (Abb.7).

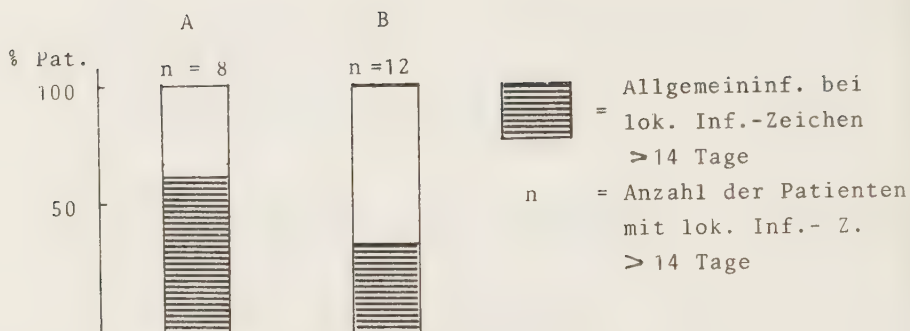


Abb 7 : Verteilung von Allgemeininfektionen bei lokalen Infektionen > 14 Tage in den Therapiegruppen A und B

Diese statistisch nicht signifikante Beobachtung konnte in unserer Arbeitsgruppe (42) nach hochdosiertem IgG-Ersatz bereits gemacht werden. Sie ließ sich bei Operationen mit niedrigerem Infektionsrisiko ("clen" und "clean-contaminated" auch statistisch belegen.

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die postoperative Applikation einer Gesamtmenge von 16,4 g IgG, 3,7 g IgA und 1,5 g IgM nach Dickdarmoperationen führte nur für IgG zu dem erhofften raschen Ausgleich des intraoperativen Verlustes. Eine substitutionsbedingte Verminderung postoperativer Immunglobulinkonzentrationen und Antikörpertiter konnte nicht beobachtet werden.

Die Substitution von 2000 ml Biseko^R führte nicht zu einer signifikanten Senkung postoperativer Infektionsquoten nach Dickdarmoperationen.

4. DISKUSSION

4.1. Immunglobulin-Konzentrationen nach IgG- IgA- und IgM-Ersatz

Über den frühzeitigen postoperativen Ersatz von Immunglobulinen zum Ausgleich eines nach langdauernden Operationen mehrfach nachgewiesenen durchschnittlich 30%-ige intraoperativen Verlustes von IgG, IgA und IgM (7,38,42, 60,114) ist bisher nur wenig bekannt.

In früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (42) wurde durch unmittelbar postoperative Gabe von 20 g 7S-IgG-Konzentrat ein rascher Ausgleich des Immunglobulindefizits nach allgemein chirurgischen Eingriffen erzielt.

In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob durch Zusatz von IgM und IgA auch für diese Immunglobulinkonzentrationen ein Ausgleich des intraoperativen Defizits erreicht werden kann.

Hierzu wurden wiederum Patienten mit ausgedehnten abdominalchirurgischen Eingriffen - wegen des hohen Infektionsrisikos ausschließlich Colon- und Rektumoperationen - ausgewählt.

IgG

Durch die frühzeitige Substitution von rund 16 g IgG gelang es, nach einem für beide Therapiegruppen identischen

intraoperativen Konzentrationsabfall von 30% bereits am 2. und 3. postoperativen Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Serumspiegel für IgG zu erzielen. Beide Therapiegruppen zeigten signifikante Anstiege der IgG-Konzentrationen vom 3. zum 8. und vom 8. zum 14. postoperativen Tag. Der Ausgleich des IgG-Verlustes erfolgte nach IgG-Substitution am 3., in der Kontrollgruppe erst bis zum 14. postoperativen Tag.

Dies entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe mit einem 7S-IgG-Konzentrat (42).

Der beschriebene intraoperative Konzentrationsabfall von IgG wurde auch von anderen Autoren nach Herzoperationen (53), Nephrektomien (143), Hysterektomien und Kaiserschnitten (38) sowie verschiedenen abdominalchirurgischen Eingriffen beobachtet (7,42,143).

Während in diesen Arbeiten von einem Ausgleich der IgG-Konzentrationen von Patienten mit unkomplizierten Heilungsverläufen bereits am 6. (143), 7. (7) bzw. 8. (53) postoperativen Tag berichtet wird, konnte er in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie erst am 14. postoperativen Tag erzielt werden. Dies ist vermutlich durch die Schwere der Eingriffe, die hohe postoperative Infektionsquote und dem damit verbundenen erhöhten Katabolismus der Immunglobuline zu erklären:

IgM

Die Zufuhr von 1,5 g IgM bis zum 3. postoperativen Tag führte nicht zu einem beschleunigten Ausgleich des intra-

operativen IgM-Verlustes. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren (7,41,44,55) lagen die IgM-Konzentrationen beider Therapiegruppen am 8. postoperativen Tag deutlich über den präoperativen Ausgangswerten. Der in Therapiegruppe B beobachtete weitere Anstieg des IgM-Serumspiegels zum 14. postoperativen Tag ist sehr wahrscheinlich nicht mehr durch das zugeführte IgM bedingt. Dieses Konzentrationsverhalten bestätigt, daß die postoperativ Neubildung von IgM durch die Substitution von 1,5 g IgM nicht gestört wird. Für den raschen Ausgleich eines 30%-igen intraoperativen Verlustes sind jedoch 1,5 IgM keine ausreichende Dosierung.

IgA

Im Gegensatz zu den für IgG und IgM gemachten Beobachtungen ergaben sich für IgA in beiden Therapiegruppen keine signifikanten Konzentrationsschwankungen. Die Konzentrationen der Serumspiegel von IgA sind zwischen den Therapiegruppen zu keinem der Kontrollzeitpunkte statistisch verschieden. Die körpereigene Neubildung von IgA wurde durch die Zufuhr von 3,7 g IgA nicht beeinträchtigt.

Ein weiterer Vergleich des Immunglobulinersatzes in dieser Studie mit den Ergebnissen von Gierhake (55), der bei Magen- und Gallenoperationen 2 x 500 ml Biseko^R zur Substitution von IgG, -A und -M verwendet hat, ist nicht sinnvoll, da bereits vor Beginn der Operation mit der Immunglobulinsubstitution begonnen wurde und leider keine statistische Auswertung der Ergebnisse angegeben wird.

4.2. Einfluß von hochdosiertem IgG, -A und -M-Ersatz auf die spezifischen Antikörperkonzentrationen nach Colon- und Rektumoperationen

Es wurde behauptet, daß durch Zufuhr von IgG-Fc eine Suppression der körpereigenen Antikörpersynthese hervorgerufen werden kann (155). Dies sollte unter den Bedingungen eines kombinierten postoperativen Ersatzes von IgG, IgA und IgM überprüft werden. Durch die Bestimmung der Antikörpertiter gegen 7 bakterielle Antigene nach hochdosiertem IgG-Ersatz gelang es erstmals, diese Behauptung für das 5%-ige IgG-Konzentrat Intraglobin^R (Biotest) zu entkräften (42).

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnten auch in der vorliegenden Studie in beiden Therapiegruppen signifikante Titeranstiege gegen gramnegative Erreger bis zum 8. bzw. 14. postoperativen Tag ermittelt werden.

Ein signifikanter Anstieg der Antikörpertiter gegen grampositive Erreger wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet, obwohl Infektionen mit diesen Keimen nachweisbar waren. Enterokokken wurden nach E.coli in beiden Therapiegruppen häufigsten kulturell isoliert, ein signifikanter Anstieg des Antikörpertiters wurde jedoch bei keinem der 40 Patienten beobachtet.

Andererseits wurden für den bedeutend seltener nachgewiesenen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* in beiden Therapiegruppen bei über 50% der Patienten signifikante Titeranstiege gegen diesen Erreger festgestellt.

Da diese Beobachtungen für beide Therapiegruppe gleicher-

maßen zutrafen, konnte die Substitution von IgG, IgA und IgM dafür nicht verantwortlich sein. Nachdem nur Patienten mit Dickdarmoperationen untersucht wurden, war in beiden Therapiegruppen *E. coli* erwartungsgemäß der am häufigsten nachgewiesene Infektionserreger. Entsprechend wurden sowohl für den mittleren präoperativen Ausgangstiter als auch für die Mittelwerte der Antikörpertiter des 8. und 14. postoperativen Tages in beiden Therapiegruppen gegen *E.coli* die insgesamt höchsten Werte ermittelt.

Der Mittelwert des Antikörpertiters gegen *E.coli* lag in Therapiegruppe B am 14. postoperativen Tag signifikant unter dem der Kontrollgruppe ($p < 0,025$). Da jedoch durch die Mittelwerte der Antikörpertiter-Verdünnungsstufen keine Aussage über das Verhalten der spezifischen Antikörperkonzentrationen einzelner Patienten möglich ist, wurde geprüft, bei wievielen Patienten signifikante Titterschwankungen vorlagen. Hierbei wurde deutlich, daß in Therapiegruppe B sowohl für *E.coli*, als auch für die beiden anderen gramnegativen Keime häufiger Titeranstiege auftraten als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Insgesamt konnte gezeigt werden, daß ein hochdosierter Ersatz von IgG, IgA und IgM nach Dickdarmoperationen nicht zu einer Verminderung der spezifischen Antikörperkonzentrationen gegen kulturell nachgewiesene bakterielle Infektionserreger führte.

4.3. Infektionen im postoperativen Verlauf

Die vorliegende Studie hat ergeben, daß die Durchführung

einer hochdosierten Ig-Propylaxe den postoperativen Heilungsverlauf in dem untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe weder beschleunigt noch unkomplizierter gestaltet hat. Eine signifikante Reduzierung lokaler Infektionen nach hochdosierter IgG-Substitution, wie sie in früheren Untersuchungen für "clean" und "clean contaminated"-Operationen beobachtet wurde (42) war bei gleiche IgG Applikation trotz zusätzlicher Gabe von IgM und IgA bei Dickdarmoperationen nicht zu erzielen.

Aufgrund der nach definierten Kriterien (163) vorgenommenen Dokumentation aller Infektionen war es jedoch möglich, folgende Tendenz zu beobachten: Die Anzahl der Patienten, die bei einer langdauernden lokalen Infektion gleichzeitig eine schwere Allgemeininfektion aufwiesen, war nach hochdosierter Immunglobulin-Substitution geringer. Dieser Unterschied ist bei den geringen Patientenzahlen dieser Studie nicht signifikant, kann jedoch als Bestätigung einer gleichlautenden Beobachtung unserer Arbeitsgruppe (42) nach Hochdosissubstitution von IgG gesehen werden.

Stellt man die beobachteten Wundinfektionsquoten beider Therapiegruppen den Ergebnissen von Studien mit ähnlichen präoperativen Vorbereitungsverfahren gegenüber, so ergeben sich ähnlich unbefriedigende Werte (47,139,154).

Der Nutzen der orthograden Darmspülung und systemischen Antibiotikaprophylaxe war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Durch regelmäßige Anwendung dieser beiden Maßnahmen zur präoperativen Vorbereitung vor Dickdarmoperationen konnten wir neuerdings ebenso wie andere Autoren (72,76) eine erhebliche Reduzierung der postoperativen Wundinfektionsquoten beobachten.

5. Zusammenfassung

Dickdarmoperationen gehören zu den chirurgischen Eingriffen mit den häufigsten postoperativen Wundheilungsstörungen.

Die heute gebräuchlichen Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe bei Dickdarmoperationen werden aufgezeigt. Sie bestehen aus mechanischen, antibakteriellen und operationstechnischen Verfahren.

Als Teil der körpereigenen Abwehr gegen bakterielle Erreger werden die Faktoren der humoralen Abwehr und ihre Funktion dargestellt.

Eine Vielzahl von Untersuchungen belegen eine quantitative und qualitative Suppression der humoralen Abwehr nach Operationen und bei Infektionen.

Mittels 2000 ml der Serum-Eiweiß-Konserve wurde nach Dickdarmoperationen ein rascher postoperativer Ausgleich der Konzentrationen von IgG, aber nicht von IgM und IgA beobachtet. Diese Dosierung führte nicht zu einer Rate der Wundheilungsstörungen. Eine Beeinträchtigung der Spezifischen Antikörperproduktion konnte nach Applikation 16.4g IgG, 3.7g IgA und 1.5g IgM nicht beobachtet werden.

Tabelle 1: Infektionsprophylaxe bei Dickdarmeroperationen (Literaturübersicht)

Aut.	Diät	Laxantien	Einlauf	orthograde Darmspülung	orale Antibiotika	systemische Antibiotika	intra-o.p. lok. Antibiotika	Infektions- rate %
Wash, Hugh	1967(106)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	41/3
Everet	1969(47)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Bacitracin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	56/62
Polk, L.-Mavor	1969(116)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Bacitracin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	30/7
Sellwood	1969(139)	+/-	+/-	+/-	-/Colistin, Sulphathiazol	-/Penicillin	-/Ampicillin	67/21
Hughes	1970(67)	+/-	+/-	+/-	-/Erythromycin, Neomycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	25/10
Barker	1971(14)	+/-	+/-	+/-	-/Erythromycin, Neomycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	38/32
Anderson	1972(8)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Tetracyclin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	18/3
Nichols	1973(111)	+/-	+/-	+/-	-/Kanamycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	30/0
Evans	1973(46)	+/-	+/-	+/-	-/Kanamycin, Metronidazol	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	43/29
Washington	1974(166)	+/-	+/-	+/-	-/Kanamycin, Metronidazol	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	43/5
Cruise	1975(37)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	22/14
Golding	1975(57)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	44/8
Keighley	1976(74)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	33/12
Keighley, C.	1976(74)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	33/10
Clarke	1977(26)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	35/9
Pollock	1977(117)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	55/29
Cruise	1977(33)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	15/16/6
Höjer	1978(65)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	33/8
Yura	1978(171)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	46/17/0
Condon	1979(29)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	30/6/6
Slama	1979(144)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	31/33
Mapnick	1979(168)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	41/8
Keighley	1979(76)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	36/7
Stock	1980(154)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	31/7
Jostardt	1981(72)	+/-	+/-	+/-	-/Neomycin, Erythromycin	-/Cephaloridin	-/Ampicillin	28/6

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam, D. Der Stellenwert der Antibiotika-prophylaxe in der Chirurgie.
MMW 120 (6): 163,1978
2. Alexander, J.W. Penicillinprophylaxis of exper-
Altemeier, W.A. imental staphylococcal wound
infections. Surg Gynecol Obstet
120: 243,1965
3. Alexander, J.W. A physiological basis for the
Meakins, J.L. development of opportunistic
infections in man. Ann.Surg.
176: 273,1972
4. Alexander, J.W. Host defense mechanisms against
infection.Surg.Clin.N.Amer. 52:
1367, 1972
5. Alexander, J.W. Emerging concepts in the control
of surgical infections.Surg.75:
934,1974
6. Alexander, J.W. A sequential, prospective analysis
Ogle, C.K. of immunologic abnormalities &
et al. infection following severe thermal
injury.Ann.Surg.188:809,1978.
7. Alieff, A. Immunglobulinspiegel nach Oper-
ationen. Die gelben Hefte XIV:
62,1974
8. Anderson, B. Topical ampicillin against wound
Korner, B. infection after colorectal surgery.
et al. Ann.Surg.176:129,1972
9. Barandun, S. Über die therapeut.Verwendung von
Kipfer R. Gammaglobulinen bei bakt. Infekt-
et al. ionen. Schweiz.Med.W. Schr. 87(7):
155,1957
10. Barandun, S. Intravenous administration of human
Kistler,P. gammaglobulin. Vox Sang. (Basel)
et al. 7:157,1962
11. Barandun, S. Die Gammaglobulin-Therapie.Chem.,
immunol. & klin.Grundlagen. Bibl
naemat. (Basel)17:,1964

12. Barandun, S.
Scharif, F.
et al. Prophylaxe und Therapie mit Gamma-globulin. Schw.med.Wschr. 106: 553, 1976
13. Barandun, S.
Morell, A.
et al. Immunsstitution. Die gelben Hefte, Ig.17 (3):109, 1978
14. Barker, K.
Graham, N.G.
et al. The relative significance of pre-operative oral antibiotics, mechanical bowel preparations & pre-operative peritoneal contamination in the avoidance of sepsis after radical surgery for ulcerative colitis & Crohn's disease of the large bowel. Br.J.Surg. 58:270, 1971
15. Bartelsman, J.W.
Padmois, M.
et al. Colon cleansing by whole-gut irrigation. T.gastr-enterol. 19:417, 1976
16. Becker, W.
Rapp, W.
et al. Methoden zur quantitativen Best. von Plasmaprot. durch Immunpräzipitation, Z.klin.Chem.u.klin. Biochem. 6:113, 1968
17. Behring, E.v. Zur Behandlg. diphteriekranker Menschen mit Diphterieheilserum. In: Ges. Abhandlungen zur ätiol. Therapie von ansteckenden Krankheiten, Teil II. Thieme, Leipzig:311, 1892
18. Berenbaum, M.C.
Fluck, P.A.
et al. Depression of lymphocyte responses after surgical trauma. Brit. J.Exp.Path. 54:597, 1973
19. Bianco C. Biological amplification systems in immunology In: Good, Day (eds): Comprehensive immunology vol 2 (Pleum, N.Y., London 1977)
20. Borberg, H. Klinische Erfahrungen mit Granulozyten. In: Deicher H., Storchmann I. Immunglobulinther. Springer Verlag:76, 1980
21. Broader, J.H.
Masselink, B.A.
et al. Management of the pelvic space after proctectomy. Br.J.Surg. 61: 97, 1974
22. Bruce, D.C. Effect of halothane anaest. on extravascular mobilisation of neutrophils. J.Cell.Physiol. 68:81, 1966

23. Bruton, O.C.
Apt., L.
et al. Absence of serum gammaglobulins.
Am.J.Dis.Child.84:632,1952
24. Burke, J.F. The effective period of prevent
antibiotic action in experim.
incisions & dermal lesions.Surg.
SO:161,1961
25. Chodak, G.W.
Plant, M.E. Use of systemic Antibiotics for
prophylaxis in surgery.Arch Surg.
112:326,1977
26. Clarke, J.S.
Condon, R.E.
et al. Preoperative oral antibiotics red-
uced septic complications of colon
operat. Results of a prospect.
randomized, double-blind study.
Am Surg. 186:251,1977
27. Cochran, A.J.
Spilg, W.S.
et al. Postoperat. depression of tumor-
directed allmediated immunity in
patients with malign. disease.Brit.
med.J. 4:67,1972
28. Cohn, E.J. J.Amer.chem.Soc. 72:465,1950
et al.
29. Condon, R.E.
Bartlett,
et al. Preoper. prophylactic Cephalothin
fails to control septic complic.
of colorectal operations: Results
of controlled clinical trial.Am.
J.Surg.137:69,1979
30. Conrad, M.
Young, A.
et al. Prophylactic use of gammaglobulin
to prevent endemic viral hepatitis.
J.clin.Invest. 50:210,1971
31. Crapp, A.R.
Powis, S.J.
et al. Preparation of the bowel by whole-
gut irrigation. Lancet 11:1239,1975
33. Cruse, P.J.E. Infection Surveillance: Identi-
fying the Problems and the High-
Risk Patient. So Med. J. 79(1):
4,1977
32. Cruse, P.J.E. Incidence of Wound Infection on
the Surgical Services.Surg.Clin.
of No Am 55(6): 1269,1975
34. Cullen, B.F.
Hume, R.B.
et al. Phagocytosis during general anäs-
thesia in man. Anaes.Analg.Curr.Res.
54: 501,1975

35. Davidson, A.I.G.
Clark, C.
et al. Postoperative wound infection; A
computer analysis. Brit. J. Surg. 58:
333, 1971
36. David, S.D. Efficacy of modified human immune
serum globulin in the treatment of
experim. murine infections with
seven immunotypes of Pseudo. aer.
J. Inf. Dis. 134:717, 1975
37. Delire, M.
Mansson, P.L. The detection of circulating immune
complexes in children with rec.
infect. & their treatment with
human immunoglobulins. Clin. Exp.
Immunol. 29:385, 1977
38. Dittrich, A.
Dittrich, K. Immunglobuline nach Operationen.
Die gelben Hefte, Immun. Inf. 15:
118, 1975
39. Doenicke, A.
Kropp, W. Anaesthesia & the reticulo-endot.
system: comparison of halothane-
nitrous oxide & neurolept-analg.
Brit. J. Anaesth. 48:1191, 1976
40. Duncan, P.G.
Cullen, B.F. Thiopental inhibition of tumor
immunity. Anesthesiology 46:97, 1973
41. Duswald, K.H.
Ring, J.
et al. Verhalten von IgG, IgA und IgM bei
septischen und aseptischen post-
operativen Verläufen. Langenbecks
Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum: 68, 1976
42. Duswald, K.H.
Müller, K.
et al. Zur Frage der Wirksamkeit von i.v.
GG gegen bakt. Infektionen chirurg.
Pat. Muench. Med. Wschr.: 122, 1980
43. Duswald, K.H.
Ring, J.
et al. Therapie mit Immunglobulinen unter
bes. Berücksichtig. der Frage nach
der Wirksamkeit von i.v. appliz.
Gammaglobulin bei bakt. Infektion.;
in Ahnefeld et. al. Therapie mit
Blutkomponenten: 207, 1980
44. Duswald, K.H. Immunglobulintherapie bei
chirurgischen Patienten.
Infusionstherapie 11: 39,
1983

45. Eibl, M.
Friers, G. Hemmung der Opsonierung von E.coli
durch enzymat. gespaltene Gammaglob-
uline.Wien.Klin.Wochenschr.90:717,1978
46. Evans, C.
Pollock, A.V. Reduction of surgical wound infections
by prophylactic parenteral Cephalorid.
Br.J.Surg. 60: 434,1973
47. Everet, M.T.
Brogan, T.D.
et al. The place of antibiotics in colonic
surgery: a clinical study.Br.J.Surg.
56:679,1969
48. Fischer,M.W.
Manning, M.C. The specific antibody nature of the
therapeutic action of gammaglobulin in
experim.bact. infections in mice. Antib.
Am. 58:572,1957
49. Ford-Hutching-
son A.W.
Bray, M.A.
et al. Leukotriene B, a potent chemokinetic &
aggregating substance released from
polymorphnuclear leucocytes.Nature 286:
264,1980.
50. Furth, R.v. Mononuclear phagocytes in immunity,
infection & pathology. (Blackwell,
Oxford 1974)
51. Gierhake, F.W. Wundheilungsstörung. und ihre Verhüt-
ung. Unfallheilkunde 79:457,1976
52. Gierhake, F.W.
Plock-Kömnik
et al. Postoperative Verminderung der Immun-
globuline & des Komplements & ihre
mögliche Bedeutung für infektiöse
Komplikationen. Langenbecks Arch.Chir.
Suppl.Chir.Forum:385,1973
53. Gierhake, F.W.
Johannsen, R.
et al. Immunsuppressive Wirkungen bei Operat.
& Möglichkeiten ihrer Begrenzung.Immun.
Inf.:3(3):116,1975
54. Gierhake, F.W.
Heide, K.
et al. Immunologie chirurgischer In-
fektionen. Therapiewoche 23 (22):
1931, 1973
55. Gierhake, F.W.
Klapp, S.
et al. Die Beseitigung der suppressiven Wir-
kung von Operationen auf das Immunsys.
zur Verhütung der postoperativen Infekt.
Proc.XX.Biennial World Congr. of the
int.Coll.of Surgeons,Vol.III:1209,1977

56. Godal, H.C. Gelation of soluble fibrin in plasma
Abildgaard, U. by ethanol. Scand. J. haematol 3:342, 1966
57. Goldring, J. Prophylactic oral antimicrobial agents
Scott, A. in elective colonic surgery. A controlled trial. Lancet 2:997, 1975
58. Goligher, J.C. A controlled trial of inverting versus
Morris, C. everting intestinal suture in clinical
et al. large bowel surgery. Br. J. Surg. 57:817,
1970
59. Griffin, F.M. Studies on the mechanisms of phagocyt.:
Griffin, J.A. II The interaction of macrophages with
et al. anti-Ig IgG-coated bone marrow derived
lymphocytes. J. exp. Med 144:788, 1976
60. Hairston, P. Depression of immunologic surveillance
Manos, J.P. by pump-oxygenation perfusion. J. Surg.
et al. Res. 9:587, 1969
61. Henson, D.M. The immunologic release of constituents
 from neutrophil leukocytes: II Mechanism
 of release during phagocytosis & ad-
 herence to nonphagocytosable surfaces.
J. Immun. 107:1547, 1971
62. Hewitt, J. Whole-gut irrigation in preparation
Reeve, J. for large bowel surgery. Lancet II:
et al. 338, 1973
63. Higgins, A.F. Single and multiple dose of cotrimox-
Lewis, A. azole & metronidazole in colorectal
et al. surgery. Br. J. Surg. 67:90, 1980
64. Hitzig, W.H. Immunglob. i.d. Therapie. Therapiewoche
 26:21, 1976
65. Höjer, H. Routine systemic prophylaxis with doxy-
 cycline in elective intestinal surgery.
Acta Chir. Scand. 144: 387, 1978
66. Hollander, L.F. Die orthograde Darmspülung in der prä-
Calderoli, H. operativen Dickdarmvorbereitung. Act.
et al. Chir. 13:43, 1978
67. Hughes, E. Chemoprophylaxis in large bowel surgery:
Hardy, K. Effekt of i.v. administration of pen-
et al. icillin on incidence of p.o. infection.
Med. J. Anst. 1:305, 1970
68. Hughes, E. Asepsis in large bowel surgery. Am. R.
 Coll. Surg. Engl. 51:347, 1972
69. Hülz, I. Orthograde Darmspülung zur präoperativen
Starlinger, M. Darmvorbereitung. Chir. 51:106, 1980
et al.

70. Humphrey, J.H. The lesions in cellmembranes caused by
Dourmastikin complement. Adv. Immunol. 11:75, 1969
71. Irvin, T.T. Aetiology of disruption of intestinal
Goligher, J.C. anastomosis. Br.J.Surg. 60 461, 1973
72. Jostarndt, L Die systemische Antibiotikumprophylaxe
Thiede A. in der elektiven Colonchirurgie. Chir. 52:
et al. 398, 1981
73. Jubert, A.V. Effects of surgery, anaest. & intra-
Lee, E.T. operative blood loss on immunocompet..
et al. J.Surg.Res. 15:399, 1973
74. Keighley, M.R. Prophylaxis against anaer. sepsis in
Crapp, A.R. bowel surgerz. Br.J.Surg. 63 538, 1976
et al.
75. Keighley, M.R. Comparison between systemic & oral
Young, D. antimicrobial prophylaxis in colorectal
et al. surgery. Lancet: 894, 1979
76. Keighley, M.R. Prevention of wound sepsis in gastro-
intestinal surgery. Br.J.Surg. Vol 64:
315, 1977
77. Klebanoff, S.J. The neutrophil Function & clinical
Clark, R.A. disorder (No Holl, Amsterd., N.Y.
Oxford 1978)
78. Koenig, A. Anästhesie und Immunologie- Eine
Koenig, U.D. Übersicht. Prakt. Anästh. 13:415, 1978
et al.
79. Kornhuber, B Intravenöse Gammaglobulintherapie:
Erfahrungen mit einer neuartigen
Präp. Monatschr. Kinderheilk. 119:528, 1971
80. Kownatzski, E. Humorale Immunreaktionen. In Vorlaend.,
K.O. (ed.) Praxis der Immunologie G.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1976)
81. Kristin, H. Mehrdimensionale Kontingenztafeln.
Techn. Bericht d. ISM Nr. 6 Univ.
München, München 1976
82. Kumar, S. Effect of surgery on lymphocytotoxicity
Taylor, G against tumor cells. Lancet 1: 1564, 1974
83. Lemmel, E.M. Humorale Immunreaktionen. Krankenhaus-
Stockinger, B. arzt 52:25, 1979

84. Lo-Grippo, G.A. Chemical sterilisation of Whole Blood
Rupe, C.E. & Plasma with Beta-Propiolactone.
Hepat.Front. 31:371, 1957
85. Lo-Grippo, G.A. Zur Verhütung der Virushepat. durch
Blut, Serum o. Plasma. Biotest-Mit-
teilungen Nr 26: 23, 1969
86. Lo-Grippo, G.A. Efficacy of Betaprone with Ultraviolet
Hayashi, H. Irradiation on Hepatitis B Antigen in
Human Plasma-Pools. Henry Ford Hosp.,
Med.J., 21: 181, 1973
87. Mackenzie, D.L. Adverse reaction to gammaglobulin
Vlahcevic, Z.R. due to hypersensitivity to Thimerosal.
N.Engl.J.Med.290: 749, 1974
88. Manzini, G. Immunochemical Quantitation of Antigens
Carbonara, A.G. by single Radial Immunodiffusion.
et al. Immun.Chem.2: 235, 1965
89. Mantovani, B. Different roles of IgG & complement
receptors in phagocytosis by poly-
morphonuclear leukocytes. J.Immun. 115:
15, 1975
90. Manz, R. Das Verhalten der Gammaglobuline bei
septischen Patienten einer Intensiv-
pflagestation. Anaesthesist 24: 322,
1974
91. Marti, M.C. Eine neue Methode zur raschen prä-
Pouret, J.P. operativen Vorbereitung des Dickdarmes.
Langenbecks Arch. Chir. 343:275, 1977
92. Martin Du Pan, R. Das Verhalten der intramuskulär,
Schedegger, J.J. intravenös und per os verabreichten
et al. Gammaglobuline. Blut 5: 104, 1959
93. Matheson, N.A. Single layer anastomosis after
Irving, A.D. rectosigmoid resection. Br.J.Surg. 62:
239, 1975
94. May, G. Zur Hepatitissicherheit von Blutbe-
standteilen. Biotest-Mitteilungen Nr.
28: 99, 1970
95. MacLean, C.D. Host Resistance in Surgical Patient.
J.Trauma 19: 297, 1979

96. Menzel, J.
Gemsä, D. Contribution of IgM & G complement and properdin to the intracellular killing of E.coli by PMN-leukocytes. Infekt. Immunol. 19: 659, 1978
97. Metchnikoff, E. Immunity in infectious diseases. Cambridge Univ.-Press, Cambridge 1905
98. Michael, J.G.
Rosen, F. Association of "natural" antibodies to gram-negative bacteria with gamma M-Macroglobulin. J.Expert.Med 114: 619, 1963
99. Miles, A.A.
Miles, E.M.
et al. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. Br.J. Exp. Pathol. 38: 79, 1957
100. Mondorf, A.W. IG-Therapie von Zosterinfektionen bei Pat. unter Zytostatikatherapie. In.: Spiess H. (ed) Immunglobuline in Praxis und Therapie. Deutsches Grünes Kreuz, Marburg, 1977
101. Mondorf, A.W.
Duswald, K.H. Intravenous Immunoglobulin in High-Risk Patients: Efficacy and Tolerance of long-term Administration. In: Alving, B.M., Finlayson, J.S.: Immunoglobulin characteristics & uses of intravenous preparations. U.S.Dept. of Health & Human Services Publication N° FDA-80-9005, 1977
102. Morell, A.
Skvaril, F.
et al. Biologische Eigenschaften der IgG-Subklassen. Verlag S. Karger, Basel, 1975
103. Moretta, L.
Webb, S.R.
et al. Functional analysis of two human T-cell subpopulations: Help and suppression of B-cell responses by T-cell bearing receptors for IgM or IgG. J.exp.Med. 146: 184, 1977
104. Mondgil, G.C.
Wade, A.G. Anaesthesia & immunocompetence. Brit.J.Anaesth. 48: 31, 1976
105. Müller-Eberhard, H.J. Complement. Am. Rev. Biochem 44, 697, 1975
106. Nash, A.G.
Hugh, T.B. Topical ampicillin & wound infection in colon surgery. Br.Med.J. 1: 471, 1967

107. N.R.C. National Acad. of Sciences- Nat. Res. Council, Division of Med. Sciences, Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma: Postoperative Wound infect.: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. Ann.Surg. 160; 1, 1964
108. Neter, E. Bacterial hemagglutination & hemolysis. Bact. Rev. 20: 166, 1956
109. Neu, J. Zur Therapie mit Ig bei entzündl. Erkrankungen des Nervensystems. Bio-Test-Mitteilungen, 1980
110. Nichols, R.L.
Condon, R.E.
et al. Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. Ann.Surg. 172: 227, 1972
111. Nichols, R.L.
Broido, P.
et al. Effect of preoperative Neomycin-Erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. Ann Surg. 178: 453, 1973
112. Orth, H.D.
Gierhake, F.W.
et al. Intraoperative Bakteriämien in der Abdominalchirurgie. Langenbecks Arch. Chir. 330: 307, 1972
113. Park, S.K.
Brody, J.L.
et al. Immunosuppressive effects of surgery. Nature 228: 781, 1970
114. Parker, D.J.
Cantrell, J.W.
et al. Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. Surgery 81,824, 1972
115. Plassmann, E. Immunglobuline zur Infektionstherapie und -prophylaxe. Ärztl. Praxis Jahrgang 28 (25) : 1032, 1976
116. Polk, H.
Lopez-Mayor Postoperative wound infections:A prophylactic study of determinant factors & prevention. Surgery 66: 97, 1969
117. Pollock, A.V.
Leaper, D.J.
et al. Single dose intra-incisional antibiotic prophylaxis of surgical wound sepsis: a controlled trial of cephaloridine & ampicillin. Br.J.Surg.Vol 64: 522, 1977

118. Prince, A.J.
Stephan, W.
et al. β -propiolacton/ultraviolet irradiation: quantitative studies on effectiveness for inactivation of hepatitis B virus. Abstract. Symposium on Viral Hepatitis, New York, 1981
119. Raab, A.
Selbmann, H.K. Interaktives Auswertungssystem für Medizinische Massendaten, Statistical Software, Newsletter, 1976
120. Riehm, M.
Gadner, H. Die Westberliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes. Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. Klin. Päd. 189:95, 1977
121. Riesen, W. Struktur & biolog. Eigenschaften von Ig und Gammaglobulin Präp., Schweiz. med.Wschr. 110, 74, 1980
122. Ring, J.
Seifert, J.
et al. Humanalbuminunverträglichkeit: Klinische & immunologische Untersuchungen. Klin. Wschr. 52, 595, 1974
123. Ring, J.
Duswald, K.H.
et al. Immunolog. Eigenschaften, Aggregatgehalt und HWZ verschiedener i.v. Human-GG-Präparate. Langenbecks Arch.Chir. Suppl. Chir. Forum, 1976
124. Ring, J. Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusionen natürlicher & künstlicher Kolloide. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978
125. Ring, J.
Duswald, K.H. Probleme der intravenösen Gammaglobulintherapie. Klin Wschr. 58: 797, 1980
126. Rowley, D.
Jenkin, C. Partial purification of opsonins in pig serum to a strain of Salmonella typhimurium. Immunology 5: 557, 1962
127. Saba, T.M. Opsonin depletion after surgery. Nature 228: 781, 1970
128. Sachs, L. Angewandte Statistik, Springer-Verlag, 1976
129. Sachs, L. Statis. Methoden, Springer-Verlag, 1976
130. Schiessel, R.
Starlinger, M. Die orthograde Darmspülung zur Dickdarmvorbereitung. Vortrag Gesellsch. Chirurgen, Wien, 1977

131. Schmitt, W. Anti- und Aseptik im Wandel der
Zeiten. Zbl. Chirurgie 104: 625, 1979
132. Schneider, J. Immunglobuline: Prophylaxe & Therapie.
Weitzel, H. Med. Verlagsgemeinschaft, Marburg, 1974
133. Schneider, W. Prophylaktischer & therapeutischer
Ziegler, G.B. Einsatz von Gammaglobulin. Diagnostik
9: 644, 1976
134. Schultze, H.E. Über neue Möglichkeiten intravenöser
Schwick, G. Gammaglobulin-Applikation. Dtsch. med.
Wschr. 87: 1643, 1962
135. Schweitzer, G. Standardisierung eines Arzneimittels
am Beispiel einer Serumkonserve. Vortrag.
ADKA Tagung, Darmstadt, 1982
136. Schwick, H.g. A survey of the production of plasma
derivatives for clinical use. Vox
Sang. 23: 82, 1972
137. Seifert, J. Therapie mit Gammaglobulinen. Fortschr.
et al. d. Med. 14/98: 553, 1980
138. Seibmann, H.K. SAVOD-Q, Sammel- und Auswertungs-
Raab system vollanalysierbarer Daten-
bestände. Anwendungshandbuch- Techn.
Ber. Nr. 3. ISB-interne Publikation,
München 1978
139. Sellwood, R.A. A second clinical trial to compare 2
Burn, J.I. methods of preoperative preparation
et al. of the large bowel. Br.J.Surg. 56:
610, 1969
140. Sgouris, J.T. Preparation of plasmin treated immune
serum for intravenous use. Vox. Sang.
13: 71, 1967
141. Smith, J.W. Comparison of the opsonic activity of
Barnett, J.A. gamma G and gamma M anti Proteus
et al. globulins. J.Immunol. 98: 336, 1967
142. Siemer, P. Erfahrungen mit der orthograden
Maskow, G. Darmspülung in der Kolonchirurgie. Zbl.
et al. Chirurgie 104: 1491, 1979
143. Slade, M.S. Immunodepression after major surgery in
Simmons, R.L. normal patients. Surgery 78:363, 1975
et al.

144. Slama, I.G. Comparative Efficacy of prophylactic
Carey, :C. Cephalothin & Cefamandole for Elective
et al. Colon Surgery. Am.J.Surg. 137: 593,
1979
145. Smith, G.N. Uptake of IgG after intramuscular &
Griffiths, B. subcutaneous injection. Lancet 1:1208,
et al. 1972
146. Spiegelberg, H. Biological Activities of Immunoglobulins
of different classes & subclasses.
Advanc.Immunol. 19: 259, 1974
147. Stampfli, K. Die Therapie bakt. Infektionen mit
Spengler, G. Gammaglobulin Präp. Helv.med.Acta 26:
et al. 424, 1959
148. Stampfli, K. Zur therapeutischen Verwendung von
Kaiser, M. Gammaglobulin bei bakteriellen Infekt-
et al. en. Ber. 9. Tagung dtsh. Ges. Blut-
transfusion, Braunschweig, Bibl. haemat.
(Basel) 12:260, 1961
149. Stanley, T.H. Neutrophil chemotaxis during and after
Hill, G.E. general anaesthesia & operation. Anesth.
et al. Curr. Res. 55: 668, 1976
150. Stephan, W. Beseitigung der Komplementfixierung von
Gammaglobulin durch chemische Modifi-
zierung mit Beta-Propiolacton. Z.Klin.
Chem. Klin. Biochem. 7: 282, 1969
151. Stephan, W. Hepatitissichere Fraktionen aus Human-
blut. Biotest-Mitteilung, Nr. 35:
27, 1974
152. Stephan, W. Hepatitis-Free & Stable Human Serum for
Intravenous therapy. Vox Sang. 20:
442, 1971
153. Stephan, W. Undegraded human immunoglobulin for intra-
venous use. Vox Sang. 28: 422, 1975
154. Stock, W. Klinische Erfahrungen mit der ortho-
Eckert, T. graden Darmspülüling in der Dick-
et al. darmchirurgie. Med.Welt.Bd 31:(12):
446, 1980
155. Stockinger, B. Cellular Immunol. 40: 395, 1978
Lemmel, E.M.

156. Stokes, J. The prevention & attenuation of infect-
 Neeffe, J.R. ious hepatitis by gammaglobulin.
 J.Amr.Med.Ass. 127: 144, 1945
157. Stokes, J. Usefulness of immune serum globulin in
 viral hepatitis. New Engl.J.Med.285:
 967, 1951
158. Stossel, T.P. The mechanism of phagocytosis. J.
 reticuloendoth. Soc. 19: 237, 1976
159. Tata, S. Tierexperimentelle Untersuchungen
 Werner, E. zur Frage des passiven Schutzes
 durch intravenöse Immunglobulinpräp.
 Res.Exp.Med. 164: 175, 1974
160. Tympner, K.D. Zur Therapie mit Immunglobulinen
 (IgG, IgA, IgM) im Kindesalter.
 Mschr.Kinderheilk. 118(6):330, 1970
161. Tympner, K.D. Immunmangel bei Kindern. Urban u.
 Neuhaus, F. Schwarzenberg, München, 1976
162. Tympner, K.D. Einfluß intravenös vertäglicher Immun-
 Klose, G. globuline auf die Phagozytoseleistung
 et al. der Granulozyten in vitro. Münch.
 Med.Wschr. 120: 251, 1978
163. U.S. Dept. of Outline for surveillance & control
 Health, Educ.& of nosocomial infections. App.II:
 Welfare, Cnt. Guidelines for determining presence &
 for Dis.Contr. classification of infection. Atlanta
 Georgia,, 1972
164. Vose, B.M. Effect of surgery on tumor-directed
 Moudgil, G.C. leukocyte responses. Brit. med.J. 1:
 56, 1975
165. Waldman, T.A. Metabolism of Immunoglobulins. Progr.
 Strober, W. Allergy 13: 1, 1969
166. Washington, J. Effect of preoperative Antibiotic
 Dearing, W.H. regimen on development of infection
 et al. after intestinal Surgery. Am.Surg. 180:
 569, 1974
167. Ward, P.A. A plasmin-split fragment of C'3 as a
 new chemotactic factor. J.exp.Med.
 126: 189, 1967

168. Wapnick, S. Reduction of postoperative infection in
Tuinto, R. elective colon surgery with preoper-
et al. ative administration of Kanamycin &
Erythromycin. Surgery 85: 317, 1979
169. Wirsching, G.H. Gehalt an spezifischen AK in handels-
Finger, H. üblichen intravenös applizierbaren
et al. Gammaglobulinpräparaten. Blut 36:
211, 1978
170. WHO WHO technical report series N° 327,
1966
171. Yura, J. Postoperative infections in colo-
Kato, F. rectal Surgery. International
et al. Surgery 63 (5) : 61, 1978

Zum Abschluß der Arbeit darf ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Schweiberer, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poli-Klinik Innenstadt der Universität München, dafür bedanken, daß ich an seiner Klinik diese Arbeit fertigstellen durfte,

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K.H. Duswald für die Überlassung des Themas, die wertvollen Hinweise beim Aufbau der Arbeit sowie für deren Korrektur.

Meine Dankbarkeit gilt weiterhin Herrn Dr. med. Kasimir Müller - er war unermüdlich im Beantworten und Klären einer Vielzahl von Fragen - sowie Frä. Monika Stark und meiner lieben Frau Casey.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dipl.-Kfm. Heinz-Gerhard Eisermann und seiner Ehefrau Anneliese, geborene Groß, wurde ich am 3. September 1954 in Berlin geboren.

Von 1961 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Riemerling-Ottobrunn und anschliessend das Asam-Gymnasium in München. Dort bestand ich 1974 das Abitur.

Im Wintersemester 1974 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Im Oktober 1976 bestand ich dort das Physikum und beendete nach acht weiteren klinischen Semestern mein Studium im Herbst 1980 mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im März 1981 heiratete ich Kathryn Claire, geborene Rogers.

Von April 1981 bis Juni 1983 war ich als Assistenzarzt an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg tätig.

